

THESIS

MÜNICH

1966

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER KLINISCHE METHODEN ZUR ERFASSUNG
DES LATENTEN DIABETES MELLITUS
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER WIRKUNG
VON CORTICOSTEROIDEN AUF DIE
INTRAIVENÖSE GLUCOSEBELASTUNG

Gerd Guido Hofmann

LANE MEDICAL LIBR
STANFORD UNIVERS
300 PASTEUR DRIV
PALO ALTO, CALIF

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. Gustav BODECHTEL

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER KLINISCHE METHODEN
ZUR ERFASSUNG DES LATENTEN DIABETES MELLITUS UNTER BERÜCK-
SICHTIGUNG DER WIRKUNG VON CORTICOSTEROIDEN AUF DIE IN-
TRAVENÖSE GLUCOSEBELASTUNG *

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerd Guido Hofmann

aus

Ingolstadt

1966

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Kurt Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Gustav Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. Rudolf Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1966

MEINEN LIEBEN ELTERN

Herrn Priv.Doiz.Dr.med. K. SCHWARZ danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Dr.med. P.C.SCRIBA für seine
unermüdliche Hilfe danken.

Herrn Dr. P.BOTTERMANN danke ich für die Einführung in die La-
bormethoden und Frl. F. HAAG für die Hilfe bei der Herstellung der
Abbildungen.

Liste der Abkürzungen

NFS	nichtveresterte Fettsäuren
GOD	Glucose-Oxydase
POD	Peroxydase
k_G	Glucose-Assimilationskoeffizient
k_{GE}	Glucose-Excess-Assimilationskoeffizient
GB	Glucosebelastung
iv.	intravenös
p.o.	per os
μ Val	Mikro-Äquivalent
NBZ	Nüchternblutzucker



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0121

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
LISTE DER ABKÜRZUNGEN	
EINLEITUNG	1
METHODEN UND PRÄPARATE	3
1) Doppelte intravenöse Glucosebelastung mit Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren im Serum	3
2) Orale Glucosebelastungen nach STAUB-TRAUGOTT	4
3) Enzymatische Bestimmung der Glucose	4
4) Berechnung des k_G -Wertes	5
5) Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren im Serum	7
6) Einfache intravenöse Glucosebelastung vor, während und nach einer Corticosteroidtherapie	8
ERGEBNISSE	10
1) Die doppelte intravenöse Glucosebelastung	10
2) Das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach einer intravenösen Glucosebelastung	26
3) Orale Glucosebelastungen	32
4) Intravenöse Glucosebelastungen vor, während und nach einer Behandlung mit Corticosteroiden	35
DISKUSSION	54
ZUSAMMENFASSUNG	64
LITERATURVERZEICHNIS	65
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Jedem Kliniker ist bekannt, daß eine diabetische Stoffwechsellage lange Zeit klinisch latent verlaufen kann. Greifen hormonelle Umstellungen in den gestörten Stoffwechsel ein, dann können die klinischen Zeichen hervortreten. So sind z.B. im letzten Trimester der Schwangerschaft die nicht veresterten Fettsäuren (NFS) im Serum erhöht, was BURT auf eine Glucoseverwertungsstörung zurückführt (1). Auch bei Frauen, die täglich als Antikonzeptionsmittel 5 mg Norethynodrel einnahmen, zeigt die orale Glucosebelastung in 20 % - 46 % der Fälle ein abnormes Verhalten (2). Lange bevor der Diabetes mellitus selbst mit einer Glykosurie manifest wird, kann eine solche latente diabetische Stoffwechsellage bereits diabetische Organveränderungen hervorrufen, so insbesondere Angiopathien, Retinopathien und Nephropathien (3,4,5). Bei der Durchführung von oralen Glucosebelastungen bei Patienten mit Angiopathien zeigten drei Viertel, die einen Koronarinfarkt durchmachten, und die Hälfte aller Arteriosklerotiker eine pathologische Belastungskurve (6). Mit zunehmendem Alter treten Störungen im Glucosestoffwechsel häufiger auf. (7). Die Dauer der Latenz einer diabetischen Stoffwechselstörung ist vermutlich sehr bedeutungsvoll für den Schweregrad der durch sie hervorgerufenen pathologischen Veränderungen. So ist es klinisch besonders wichtig, die Diagnose des Diabetes mellitus möglichst frühzeitig, eben noch in seinem latenten Stadium zu stellen. Denn die Manifestation einer noch latenten, frühzeitig diagnostizierten diabetischen Stoffwechselstörung läßt sich durch eine entsprechende Diät vermeiden oder doch wenigstens hinauszögern.

Seit vielen Jahren sind Zuckerbelastungen zur Erfassung einer pathologischen Glucosetoleranz als klinische Methoden zum Nachweis eines latenten Diabetes mellitus angewandt worden. Bewährt hat sich die orale Belastung mit einer bestimmten Menge Glucose und darauffolgender Kontrolle des Blutzuckerspiegels sowohl als einmalige wie auch als doppelte Belastung nach STAUB-TRAUGOTT (8). Da bei oralen Belastungen jedoch mit einer Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch individuelle Resorptionsstörungen der Glucose gerechnet

werden muß, wurde schon 1923 von JÖRGENSEN (9) vorgeschlagen, die Glucose intravenös zu geben. AMATUZIO und Mitarbeiter, wie auch CONARD und Mitarbeiter (10, 11) führten die Bestimmung der Geschwindigkeit der Glucoseelimination und die Berechnung des sogenannten Glucoseassimilationskoeffizienten ein. Andere Symptome, die zu einer frühzeitigen Diabetesdiagnose führen können, sind erhöhte Insulin-Like-Activity (ILA)-Werte, die STEINCKE et al. im Stadium des Praedabetes und im unbehandelten diabetischen Frühstadium nachwies (12), sowie Verdickungen der Basalmembran der Kapillaren der Lederhaut, die BANSON und LACY bei Praedibetikern zeigten (13).

In unseren Untersuchungen wurde bei demselben Patienten jeweils eine doppelte intravenöse mit einer doppelten oralen Glucosebelastung nach STAUB-TRAUGOTT verglichen, um zu bestimmen, mit welchem der beiden Verfahren eine latente diabetische Stoffwechsellage empfindlicher nachzuweisen ist. Gleichzeitig wurden aus dem Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach der intravenösen Glucosebelastung Schlüsse auf das Vorliegen eines latenten Diabetes mellitus gezogen.

Ferner wurde auch bei einigen Patienten, die wegen ihres Grundleidens unter einer Corticosteroidtherapie standen, zur Abklärung des Verdachtes auf eine latente diabetische Stoffwechsellage die intravenöse Glucosebelastung durchgeführt. Hierbei ergab sich ein überraschender Befund. Hatten die Patienten am Morgen vor der intravenösen Glucosebelastung ihre übliche Corticosteroidmenge eingenommen, so fiel das Ergebnis der Belastung meist normal aus, hatten sie jedoch die Anweisung, nüchtern zu bleiben auch auf die Tabletteneinnahme bezogen und vor der intravenösen kein Corticosteroid eingenommen so zeigte sich, daß die applizierte Glucose besonders rasch aus dem Blut eliminiert wurde. Dieser Befund wurde zum Anlaß, systematisch intravenöse Glucosebelastungen vor, während und nach Absetzen einer Corticosteroidbehandlung durchzuführen, um damit vielleicht einen Anhaltspunkt für eine kurzdauernde durch persistierende Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bedingte Nebennierenrinden-Insuffizienz nach Absetzen einer Corticosteroid-Therapie zu erhalten.

METHODEN UND PRÄPARATE

1) Doppelte intravenöse Glucosebelastung mit Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum.

Alle Untersuchungen wurden am Morgen zwischen 7.30 - 9 Uhr begonnen. Die Patienten hatten ihre letzte Mahlzeit ca. 14 Stunden vor Versuchsbeginn genommen und seitdem gefastet. Durch längeres Fasten wird der Spiegel der nicht veresterten Fettsäuren (NFS) erhöht (14, 15, 16). Der Nüchternwert der NFS ist dann nicht mehr sicher diagnostisch zu verwerten. Die Patienten hatten am Morgen das Bett nicht verlassen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils aus einer mäßig gestauten Unterarmvene durch eine V 2A-Kanüle größeren Kalibers ohne Aspiration. Es wurde zunächst eine Nüchternblutprobe abgenommen. Dann wurde innerhalb ca. 3 - 5 Minuten 1 ml einer 50%igen Glucoselösung pro kg Körpergewicht des Patienten mit einer Rekordspritze durch die liegende Kanüle injiziert. Sofort danach wurden 20 ml einer physiologischen Kochsalzlösung gespritzt. Am Ende der Injektion wurde ein Dauertropf physiologischer NaCl-Lösung mit kleiner Tropfgeschwindigkeit an die Kanüle angeschlossen, um diese freizuhalten. Nach Abschluß der Injektion wurde die Zeit notiert. Die folgenden Blutentnahmen erfolgten aus derselben Kanüle; die ersten nach Stauung abfließenden, mit NaCl-Lösung vermischten Tropfen wurden verworfen. Nach 4 Minuten erfolgte die erste Entnahme, dann wurden bis zur 84. Minute in etwa zehnminütigen Abständen Proben entnommen. Es wurden ca. 8 ml Blut in ein kleines Zentrifugenglas abgelassen und sofort in ein Eiswasserbad gestellt. Von dem entnommenen Blut wurde sofort 0,1 ml abpipettiert und mit 1 ml von 0,33 n Perchlorsäure in Spitzgläsern vermischt. Aus Plasmaproben werden bekanntlich höhere Blutzuckerwerte gewonnen (17).

95 Minuten nach Beendigung der ersten Injektion wurde am anderen Arm mit der zweiten Glucoseinjektion begonnen. Dabei wurde dieselbe Menge Glucose auf die oben beschriebene Art verabfolgt. Die erste Blutprobe wurde wieder 4 Minuten nach Beendigung der Injektion entnommen, danach wieder in zehnminütigen Abständen bis zur 64. Minute. Bei dieser zweiten Belastung

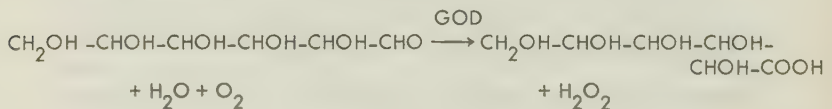
wurden nur wenige Tropfen Blut entnommen und davon wie oben 0,1 ml Blut mit 1 ml Perchlorsäure vermischt.

2) Orale Glucosebelastung nach STAUB-TRAUGOTT

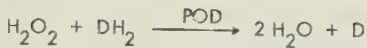
Jeweils am zweiten Tag nach der intravenösen Doppelbelastung wurde bei den Patienten eine doppelte orale Glucosebelastung durchgeführt. Die Patienten hatten wieder mindestens 14 Stunden bis morgens gefastet. Die Blutentnahme erfolgte hier aus Kapillarblut der Fingerbeere. Es wurden jeweils 0,1 ml Blut abgenommen und mit 1 ml 0,33 n Perchlorsäure in Spitzgläsern vermischt. Nach Abnahme des Nüchternwertes trank der Patient pro kg seines Körpergewichtes 1 ml einer 50%igen Glucoselösung in 1/2 Verdünnung mit Wasser oder ungesüßtem Tee. Dreißig, sechzig und neunzig Minuten nach dem Trunk erfolgte die Blutentnahme. Neunzig Minuten später trank der Patient dieselbe Menge Glucoselösung zum zweiten Mal, nach insgesamt 120, 150 und 180 Minuten wurden wieder Blutproben abgenommen.

3) Enzymatische Bestimmung der Glucose (18)

Die mit 0,33 n Perchlorsäure vermischten Blutzuckerproben wurden 10 Minuten bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Danach wurden vom klaren Überstand jeder Probe 0,2 ml abpipettiert und in einem Reagenzglas mit je 5 ml Glucose-Reagenz von BOEHRINGER vermischt. Das Glucose-Reagenz besteht aus einem Puffer-Enzymgemisch (Glucose-Oxydase und Peroxydase) und einem Farbstoff Chromogen. Die Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxydation von Glucose zu Gluconsäure:



Das dabei anfallende Wasserstoffperoxyd oxydiert unter der enzymatischen Katalyse durch Peroxydase (POD) den Farbstoff Chromogen, welcher dadurch aus seinem anfangs farblosen Zustand in einen rotbraunen Farbstoff übergeht:



Die Menge des Farbstoffes ist also ein direktes Maß für die Menge der umgesetzten Glucose. Mit einem Photometer wurde die Farbintensität einer Glucose-Standard-Lösung (100 mg%) und der Proben gegen einen mitangesetzten Leerwert gemessen. Jede Probe war nach der Vermischung mit dem Glucose-Reagenz genau 35 Minuten lang inkubiert worden. Der Quotient der Extinktion einer Probe und des Standards ergibt die Glucosemenge in mg/ml. Mit 100 multipliziert erhält man dann die Blutzuckermenge in mg%.

$$\frac{\Delta E_{\text{Probe}}}{\Delta E_{\text{Standard}}} \times 100 = \text{mg\% Glucose}$$

Der Normalbereich für den Nüchternblutzucker wird bei dieser Methode zwischen 46 und 94 mg% angegeben (19).

4) Berechnung des k_G -Wertes

Die Blutzuckerwerte der intravenösen Glucosebelastung (GB) werden chronologisch in semilogarithmisches Papier aufgetragen. Zu dem Abfall der Werte wird eine Gerade konstruiert. Dabei wurde der erste Glucosewert (4-Minuten-Wert) nach der Injektion nicht berücksichtigt (20). Wie die Abb. 1 demonstriert, wird dann die Halbwertszeit der injizierten Glucosemenge abgelesen und der Glucoseassimilationskoeffizient k_G wird nach der folgenden Formel (20) berechnet:

$$C_{(t)} = C_{(0)} e^{-k_G t}$$

$C_{(t)}$ ist Glucose in mg% zu einer beliebigen Zeit (t)

$C_{(0)}$ ist Glucose in mg% unmittelbar nach der Injektion

Wird T als Halbwertszeit eingesetzt, so gilt:

$$1/2 C_{(0)} = C_{(0)} e^{-kt}$$

$$1/2 = e^{-kt}$$

$$-kt = \ln 1/2$$

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

k wird üblicherweise mit 100 multipliziert, man erhält die Glucoseelimination in % pro Minuten zum Zeitpunkt der Halbwertszeit.

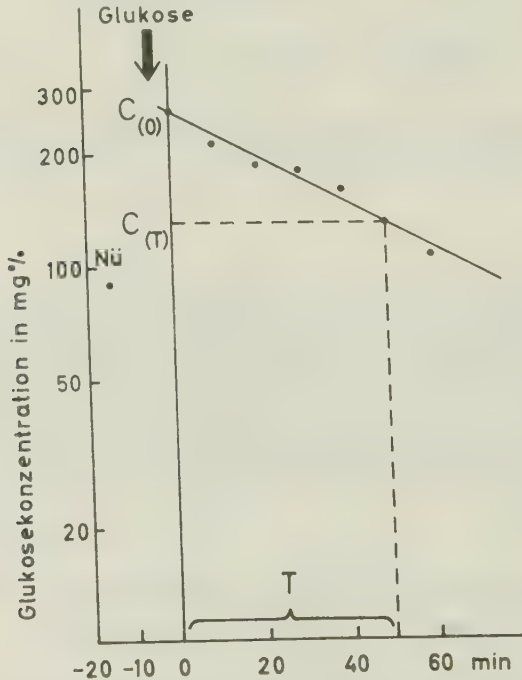


Abb. 1: Schematische Darstellung der graphischen Bestimmung der Halbwertszeit (T) der akut i.v. applizierten Glukose nach (20). Erklärung s.Text.

5) Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum (21)

Die gleich am Krankenbett in ein Eiswasserbad gestellten Blutproben wurden sofort nach Beendigung der Untersuchung 20 Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Längeres Abstehen der Blutproben wurden vermieden, weil dadurch ein Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren erfolgt (22). Von jeder Probe wurden 2 ml des überstehenden Serums abpipettiert und in einem gut verschließbaren Erlenmeyerkolben mit je 10 ml einer Extraktionslösung vermischt und ca. 10 Minuten gut geschüttelt. Die Extraktionslösung bestand aus 40 Teilen Isopropanol, aus 10 Teilen n-Heptan und 1 Teil n-H₂SO₄. Nach dem Schütteln wurden zu jeder Probe noch 6 ml n-Heptan und 4 ml H₂O zugesetzt und wieder 10 Minuten lang geschüttelt. Gleichlaufend wurde ein Leerwert, bei dem statt 2 ml Serum 2 ml H₂O verwendet wurde, und ein Standard angesetzt, der ebenfalls statt Serum H₂O und statt der 6 ml n-Heptan 6 ml einer Standard-Lösung enthielt. In der Standardlösung war 50 mg Palmitinsäure in 1000 ml n-Heptan gelöst, die dann $\frac{585}{3} \mu$ Val Fettsäuren pro L. enthielt. Der Inhalt der Erlenmeyerkolben wurde dann in Reagenzgläser umgeschüttet, von der oberen Phase zweimal 3 ml abpipettiert und in Spitzgläsern zusammen mit je 1 ml Indikatorlösung versetzt. Die Indikatorlösung bestand aus 1 Teil 0,1% wässriger Thymolblaulösung und 9 Teilen absoluten Äthanol, durch Titration mit 0,018 n-NaOH bis über den Umschlag und anschließender Zugabe von 0,1 ml 0,018 n-H₂SO₄ wurde der pH-Wert stets gleich eingestellt.

Da sich die beiden Lösungen in den Spitzgläsern nicht mischen, wurde N₂-Gas durch die Lösungen geleitet und dabei mit 0,018 n-NaOH bis gegen den Farbumschlag von Gelb nach Farblos (vor einer stets gleichen, hellen Lichtquelle) titriert.

Vom dem gemessenen NaOH-Verbrauch der Probe und des Standards wurde jeweils der NaOH-Verbrauch des Leerwertes vor der Berechnung abgezogen.

Die Berechnung der NFS-Konzentration erfolgte nach der Formel:

$$\frac{585 \mu \text{ Val} \times \text{NaOH-Verbrauch der Probe minus Leerwert}}{\text{NaOH-Verbrauch des Standards minus Leerwert}} = \mu \text{ Val NFS}$$

6) Einfache intravenöse Glucose-Belastung vor, während und nach einer Corticosteroidtherapie.

Die Belastung wurde am nüchternen Patienten morgens durchgeführt. Die Glucoseinjektion, die Entnahme der Blutproben und die Blutzuckerbestimmung erfolgten nach der oben bereits beschriebenen Methode. Fünf Gruppen von Patienten erhielten nach folgender Anordnung Corticosteroide:

Gruppe A: Diese Gruppe von Patienten stand wegen verschiedener Indikationen unter einer Langzeittherapie mit Corticosteroide (zumeist Prednisolon). (Tab. 8)

Die Patienten nahmen etwa zwei Stunden vor einer I. Glucose-Belastung (GB) die bei ihnen übliche Morgendosis von 10 mg Prednisolon ein. Die GB war spätestens 3-4 Stunden nach der Einnahme beendet. Vor einer II. GB nahmen die Patienten die Morgendosis nicht ein. Die Dauer der vorangegangenen Corticosteroidtherapie lag zwischen 1 und 12 Monaten und ist jeweils in der Tab. 8 angegeben.

Gruppe B: Drei wegen eines CUSHING-Syndroms beidseitig total-adrenalektomierte Patienten standen unter einer ausreichenden Substitutionstherapie mit Corticosteroiden. (Tab. 8)

Die Patienten nahmen vor einer I. GB ihre am Morgen übliche Dosis von 20 mg Hydrocortison p.o. ein. Die GB war mindestens 3-4 Stunden nach der Einnahme beendet. Vor der II. GB, frühestens nach zwei Tagen durchgeführt, nahmen die Patienten die übliche Morgendosis nicht ein.

Bei den Gruppen C - D handelte es sich um diagnostische oder therapeutische Corticosteroid-Behandlungen.

Gruppe C: Am ersten Untersuchungstag wurde ohne vorherige Corticosteroidgabe eine I. GB durchgeführt. Sofort danach begann der Patient noch am selben Tag mit der Einnahme von täglich 30 mg Prednisolon-Tabletten. Die Medikation war genau über

den Tag verteilt: Um 6 Uhr wurden 10 mg genommen, um 10^h, 14^h, 18^h und 22^h noch je 5 mg (s. Abb. 14).

Am vierten Tag nahm der Patient frühmorgens 10 mg Prednisolon ein, eine II. GB war spätestens 3-4 Stunden nach der Einnahme beendet. Am siebenten Tag nahm der Patient vor einer III. Glucose-Belastung keine Prednisolontabletten ein, nachdem er am Abend vorher spätestens um 22^h die letzten 5 mg genommen hatte. Die Reihenfolge der II. und III. Belastung war zum Teil umgekehrt. Bei einigen Patienten wurde die Corticosteroid-Belastung mit der Einnahme der Morgendosis von 10 mg Prednisolon um 6^h am neunten Tag abgeschlossen. Am zehnten Tag erfolgte eine IV. GB, in der Zwischenzeit wurde keine Prednisolon-Tablette mehr eingenommen.

Gruppe D:

Diese Gruppe unterschied sich von Gruppe C dadurch, daß am sechsten Tag die letzte 5 mg Tablette Prednisolon schon um 18^h eingenommen wurde, nicht erst um 22^h, so daß bis zur intravenösen GB am nächsten Morgen 14 Stunden, nicht wie in Gruppe C nur 10 Stunden verstrichen. Eine IV. GB wurde in dieser Gruppe nicht durchgeführt. Außer diesen beiden Änderungen war die Versuchsanordnung die gleiche wie in der Gruppe C.

Gruppe E:

Dauer der Prednisolon-Belastung und der jeweilige Zeitpunkt der Glucose-Belastungen waren identisch mit der Gruppe D, allerdings wurden statt 30 mg nur 20 mg Prednisolon gleichmäßig über den Tag verteilt verabreicht.

ERGEBNISSE

1) Die doppelte intravenöse Glucose-Belastung.

Das Verhalten der Blutzuckerwerte bei der doppelten intravenösen Glucose-Belastung (GB) ist am Beispiel eines diabetischen und eines nichtdiabetischen Patienten in der Abb. 2 dargestellt.

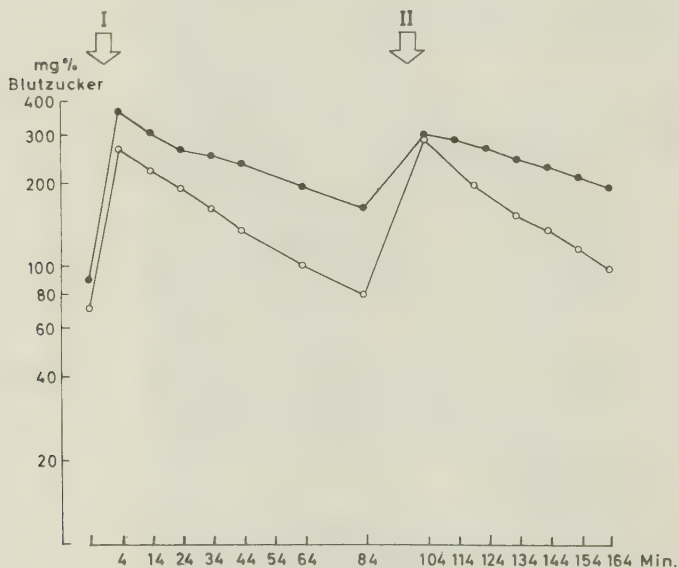


Abb. 2: Doppelte intravenöse Glucosebelastung bei einem nichtdiabetischen und bei einem diabetischen Patienten

Ein nichtdiabetischer Patient (o—o, Pa.G., $k_G = 1,51$) wurde, wie unter Methoden beschrieben, doppelt intravenös mit Glucose belastet. In gleicher Weise wurde ein diabetischer Patient (●—●, Schm.K., $k_G = 0,89$) mit Glucose belastet.

Dargestellt sind die Zeitpunkte der beiden Belastungen I und II und die Kurven aus den Blutzuckerwerten nach den Glucoseinjektionen.

Bei dem diabetischen Patienten (oben) erfolgt der Abfall der Blutzuckerkonzentration nach beiden Glucoseinjektionen langsamer als bei dem stoffwechselgesunden Patienten, - die Linie der miteinander verbundenen Blutzuckerwerte verläuft flacher

Bei allen untersuchten Patienten wurde für beide Belastungen der zugehörige k_G -Wert nach der unter Methoden angegebenen Formel berechnet. Die beiden k_G -Werte der doppelten GB wurden mit Strichen verbunden, in der Abb. 3 für 5 Patientengruppen (Tab. 1 - 5) dargestellt. Die Einteilung in 5 Gruppen ergab sich aus der Höhe des k_G -Wertes der 1. iv. GB:

- 1) Erhöhte k_G -Werte (über 2,2)
- 2) Normale k_G -Werte (1,2 - 2,2)
- 3) Zwischenbereich (k_G : 1,0 - 1,2)
- 4) Erniedrigte k_G -Werte (unter 1,0) ohne Glykosurie
(= latent diabetisch)
- 5) Erniedrigte k_G -Werte (unter 1,0) mit Glykosurie
(= manifest diabetisch)

Aus der Tab. 6 ist zu ersehen, daß die Werte für den Nüchternblutzucker und für die beiden Maxima der Blutzuckerkurven nach der doppelten intravenösen Glucosebelastung bei der Gruppe der stoffwechselgesunden und bei der Gruppe der latent diabetischen Patienten annähernd gleich hoch liegen; die Gruppe der latent diabetischen Patienten zeigt ein im Mittel etwas höheres zweites Maximum, wobei die Einzelwerte jedoch stark überlappen.

Ein deutlicher Unterschied zeigt sich nur für das erste Minimum, d.h. den letzten Wert vor der zweiten Glucosebelastung, sowie für den Endwert, den letzten innerhalb unserer Untersuchung gemessenen Wert. Hier lagen die Werte der latent diabetischen Patienten erheblich über den Werten der nicht-diabetischen Patienten, d.h. die Kurve des Glucoseabbaues verläuft bei den latent diabetischen Patienten flacher. Ausdruck für die Steilheit der Kurve des Glucoseabbaues ist, wie unter Methoden beschrieben, der k_G -Wert, der für flachere Kurven kleiner ist als für steilere. Nachdem die Nüchternblutzucker- und die nach der ersten intravenösen GB erreichten höchsten Blut-

Tab. 1: Werte der doppelten intravenösen und oralen Glucosebelastung und der
nicht veresterten Fettsäuren bei der Patientengruppe 1

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	NBZ
Eh.L.	18	85 %	Zustand nach beidseitiger Adrenalektomie	73 mg%
Hä.K.	60	81 %	Encephalomyelitis disseminata	77 mg%
La.N.	33	95 %	hyperacide Gastritis	78 mg%
Zä.M.	15	94 %	Neurofibromatose Verdacht auf Phäochromocytom	85 mg%
Re.G.	25	89 %	Epilepsie	83 mg%
Ka.K.	19	94 %	Verdacht auf Kälte- Hämoglobinurie	84 mg%
Bö.G.	30	91 %	Coronarinsuffizienz	70 mg%
Vi.W.	24	97 %	asthmoide Bronchitis	73 mg%

Die Patienten hatten alle in der ersten intravenösen Glucosebelastung einen erhöhten k_G -Wert (über 2,2). Es ist auffällig, daß das Gewicht der Patienten stets unter dem Durchschnittsgewicht liegt, zum Teil erheblich. Die Nüchternwerte der NFS liegen sehr niedrig. Durchschnittsgewicht zitiert nach (6)

Doppelte intravenöse GB G1	k_{G2}	NFFS ($\mu\text{Val/L}$)	Verhalten der FFS	Doppelte orale GB Zahl der path. Kriterien
3,15	2,67	459	normal	-
3,01	2,10	248	normal	1
2,77	2,16	469	normal	3
2,39	1,19	228	normal	-
2,57	2,24	522	normal	-
2,24	1,10	244	normal	-
2,77	2,66	339	normal	nicht ausgeführt
2,66	2,10	180	normal	-

Tab. 2: Werte der doppelten intravenösen und oralen Glucosebelastung
und der nicht veresterten Fettsäuren bei der Patientengruppe 2

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	NBZ
Pe.J.	51	114 %	Cerebralsklerose Myokardinsuffizienz	67
Ba.W.	52	74 %	Myatrophische Lateralsklerose Potatorium	94
Ho.E.	29	129 %	cerebrales Anfalls- leiden nach Schädel- verletzung	60
An.F.	26	94 %	Ulcus duodeni	79
Ne.J.	26	101 %	Migräne	79
Ce.M.	24	93 %	Progressive Muskeldystrophie	85
Fa.R.	16	95 %	Paroxysmale Lähmungen	82
Wo.A.	15	138 %	Alimentäre Fettsucht	86
Po.F.	32	74 %	Sinusitis maxillaris Erbliches epileptisches Anfallsleiden	96
Ri.M.	19	116 %	essentieller Hypertonus	86
Ge.R.	31	95 %	Verdacht auf Hyper- parathyreoidismus	87
Se.G.	28	135 %	Zustand nach lympho- cytärer Meningitis	90
St.S.	24	83 %	Encephalomyelitis disseminata	80
Mi.G.	17	93 %	Encephalomyelitis disseminata	72
Pa.G.	30	95 %	Pleuritis exsudativa	72
Da.E.	27	114 %	essentieller Hypertonus	82

Die Patienten hatten alle in der ersten intravenösen Glucosebelastung einen normalen k_G -Wert (1,2 - 2,2)

Doppelte intravenöse GB		MFPS	Verhalten der FFS	Doppelte orale GB
k_{G1}	k_{G2}	($\mu\text{Val/L}$)		Zahl der path. Kriterien
1,36	1,82	941	normal	1
1,47	1,73	795	indifferent	3
1,69	1,98	282	normal	1
1,98	1,82	172	normal	-
1,57	1,24	390	normal	-
1,65	1,31	608	normal	-
2,04	1,54	680	normal	-
1,42	1,42	950	indifferent	-
1,39	1,65	302	indifferent	nicht ausgeführt
1,78	2,10	765	normal	-
1,61	1,51	382	normal	-
1,78	2,10	360	normal	-
1,39	1,87	366	normal	nicht ausgeführt
1,93	2,24	220	normal	-
1,51	1,54	484	normal	-
1,26	1,54	1002	normal	-

Tab. 3: Werte der doppelten intravenösen und oralen Glucosebelastung und
der nicht veresterten Fettsäuren bei der Patientengruppe 3

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	NBZ
Bü.R.	29	112 %	Verdacht auf Encephalomyelitis disseminata	103 mg
He.J.	55	100 %	Hypertonus intermittierendes cerebrales Ischämie- syndrom. Hypertonus	85 mg
Ko.T.	53	75 %	Zustand nach Billroth II	84 mg
Pa.G.	20	92 %	Mucoviscidosis (Erwachsenenform)	76 mg
Hu.J.	51	117 %	Psychogene Gangstörungen	83 mg
Be.R.	24	134 %	Cushing-Syndrom	95 mg
Re.F.	22	175 %	Alimentäre Fettsucht	81 mg
De.A.	27	206 %	Cushing-Syndrom	56 mg
Ke.F.	36	143 %	Alimentäre Fettsucht	75 mg
Mü.K.	15	96 %	Verdacht auf Sprue	104 mg

Die Patienten hatten alle in der ersten intravenösen Glucosebelastung einen k_G -Wert (1,0 - 1,2), der nicht sicher eine Zuordnung zur diabetischen oder nicht-diabetischen Seite zuläßt, dieser Bereich wurde "Zwischenbereich" genannt.

Doppelte intravenöse GB		NÜNFS	Verhalten der NFS	Doppelte orale C
k_{G1}	k_{G2}	(μ Val/L)		Zahl der path. Kriterien
1,15	1,20	1310	diabetisch	4
1,05	1,12	696	diabetisch	1
1,19	2,16	430	diabetisch	1
1,02	1,69	773	diabetisch	-
1,10	1,16	695	indifferent	-
1,17	1,98	736	diabetisch	3
1,17	1,73	833	indifferent	-
1,14	-	1150	normal	-
1,08	1,39	675	diabetisch	-
1,12	1,36	535	normal	1

Tab. 4: Werte der doppelten intravenösen und oralen Glucosebelastung und
der nicht veresterten Fettsäuren bei der Patientengruppe 4

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	NBZ
Pl.A.	51	125 %	Cerebralsklerose Hemi-Parkinson	92 mg%
Os.G.	32	186 %	Cushing-Syndrom	82 mg%
Ge.F.	59	97 %	Cerebralsklerose Intermittierendes cerebrales Ischämie- syndrom	89 mg%
Re.J.	50	80 %	chronische Hepatitis Potestorium	99 mg%
Go.H.	33	86 %	beginnende Lebercirrhose	83 mg%
Ml.F.	57	88 %	Ulcusnarbe im Duodenum Lungenemphysem	73 mg%
Sl.F.	58	109 %	Maligner Exophthalmus	95 mg%
Ho.R.	59	90 %	Hustensynkopen Pneubronchitis	86 mg%
To.A.	32	90 %	Colitis ulcerosa Colica mucosa	80 mg%
Bo.F.	62	93 %	Bronchialcarcinom	78 mg%
Be.L.	23	113 %	Cushingrezidiv nach Adrenalectomie	79 mg%
Schm.K.	30	110 %	Chronische Pyelonephritis	90 mg%
Ge.F.	20	123 %	Pyelonephritis Hypertonus	79 mg%
ES.A.	40	143 %	Hypothyreose	72 mg%
Kn.F.	43	88 %	Lebercirrhose Hämochromatose	91 mg%
St.F.	61	113 %	Myasthenie	98 mg%
Schu.J.	25	158 %	Alimentäre Fettsucht	97 mg%
Ca.W.	28	94 %	Stenose an der Papilla Vateri	77 mg%
Ho.F.	41	111 %	Endangitis obliterans	98 mg%
Ml.A.	45	94 %	Herpes zoster Subarachnoidal- blutung	82 mg%

Die Patienten hatte alle in der ersten intravenösen Glucosebelastung einen diabetischen k_G -Wert (unter 1,0), hatten aber keine Glykosurie.

Doppelte k_{G1}	intravenöse GB k_{G2}	NÜNFS (pVal/L)	Verhalten der NFS	Doppelte orale GB Zahl der path. Kriterien
0,96	1,36	863	diabetisch	2
0,92	0,96	1020	diabetisch	1
0,91	1,57	722	indifferent	-
0,58	0,92	1122	diabetisch	-
0,89	1,24	865	diabetisch	-
0,91	0,94	378	normal	-
0,96	1,54	562	diabetisch	4
0,83	1,57	683	diabetisch	1
0,99	1,10	731	diabetisch	3
0,91	1,28	646	indifferent	nicht ausgeführt
0,77		767	diabetisch	3
0,89	0,83	990	diabetisch	5
0,95	1,21	1700	diabetisch	-
0,64	0,81	796	diabetisch	1
0,96	1,19	798	diabetisch	1
0,70	0,91	1210	diabetisch	4
0,77	0,96	880	diabetisch	1
0,90	0,67	631	diabetisch	-
0,83	1,44	610	diabetisch	4
0,77	1,03	404	indifferent	3

Tab. 5: Werte der doppelten intravenösen und oralen Glucosebelastung und der nicht veresterten Fettsäuren bei der Patientengruppe 5

Die Patienten hatten alle in der ersten intravenösen Glucosebelastung einen diabetischen k_G -Wert (unter 1,0), es bestand bei allen eine Glykosurie.

Pat.	Alter (J.)	% des Durchschnitts- gewichtes	Diagnose	NBZ	Doppelte intravenöse k_{G1}	NUNFS ($\mu\text{Val/L}$)	Verhalten der NFS	Doppelte orale k_{G2} Zahl der path. Kriterien	
Le.J.	63	99 %	Diabetes mellitus	132 mg%	0,35	0,69	840	diabetisch	5
Is.E.	36	115 %	Diabetes mellitus	152 mg%	0,38	0,56	610	diabetisch	5
Br.A.	53	107 %	Diabetes mellitus Subleziavereoblast	129 mg%	0,63	1,03	492	diabetisch	4

Tab. 6: Extremwerte der Blutzuckerkurven nach einer intravenösen und einer oralen Glucosebelastung

Die Einteilung der Patientengruppen erfolgte wie im Text beschrieben. Für jede Patientengruppe wurde aus allen Extrempunkten der Mittelwert der BZ-Werte ($\bar{x} \pm \sigma$) mit der einfachen Standardabweichung berechnet.

Hauptpunkte bei den intravenösen GB

Pat. Gruppe	k_G -Wert	NBZ mg%	Max I mg%	Min I mg%	Max II mg%	Ende mg%
Erhöht	über 2,2	78 ± 6	261 ± 18	68 ± 7	229 ± 51	85 ± 18
Normal	1,2-2,2	81 ± 10	276 ± 44	85 ± 11	279 ± 53	97 ± 16
Zwi.Ber.	1,0-1,2	87 ± 10	300 ± 46	117 ± 27	327 ± 57	123 ± 33
lat.diab.	unter 1,0	82 ± 25	275 ± 105	135 ± 49	304 ± 114	150 ± 62
man.diab.	unter 1,0	138 ± 24	326 ± 21	216 ± 20	372 ± 38	231 ± 23

Hauptpunkte bei der oralen GB

Pat. Gruppe	k_G -Wert	NBZ mg%	Max I mg%	Min I mg%	Max II mg%	Ende mg%
Erhöht	über 2,2	79 ± 5	150 ± 42	100 ± 58	137 ± 41	104 ± 29
Normal	1,2-2,2	84 ± 5	141 ± 31	99 ± 24	137 ± 37	95 ± 24
Zwi.Ber.	1,0-1,2	88 ± 14	162 ± 31	122 ± 25	154 ± 23	105 ± 27
lat.diab.	unter 1,0	89 ± 17	174 ± 31	137 ± 30	172 ± 34	127 ± 33
man.diab.	unter 1,0	153 ± 51	252 ± 30	219 ± 30	282 ± 67	237 ± 114

zuckerwerte bei nicht- und latent diabetischen Patienten praktisch gleich sind, ist der k_G -Wert der intravenösen Glucosebelastung somit das einzig sichere Unterscheidungsmerkmal für stoffwechselgesunde und latent diabetische Patienten (Abb. 3, Tab. 6). Dabei sei vorweggenommen, daß die Bereiche der Einzelwerte der k_G -Werte der zweiten iv. GB erheblich überlappen.

Bei den Patienten mit erhöhtem ersten k_G -Wert ist das Minimum nach der ersten intravenösen GB deutlich niedriger als das erste Minimum der Patienten mit normalen ersten k_G -Werten. Deutlich niedriger ist auch das zweite Maximum, wogegen der Endwert der Blutzuckerkurven wieder angenähert in der Höhe des Endwertes der Patienten mit normalem ersten k_G -Wert liegt. Der zweite k_G -Wert war daher bei diesen Patienten stets kleiner als der erhöhte erste k_G -Wert.

Bei den manifest diabetischen Patienten lagen alle Extrempunkte der Blutzuckerkurven weit über denen der anderen Patienten-Gruppen (Tab.6). Zur Diagnose eines manifesten Diabetes ist eine intravenöse Glucosebelastung natürlich nicht erforderlich.

Vergleicht man bei den einzelnen Patientengruppen (1-5) die beiden k_G -Werte der doppelten iv. GB, so ergibt sich folgendes: (Abb. 3)

Nur in der Patientengruppe 1 mit erhöhten I. k_G -Werten lag der II. k_G -Wert stets niedriger als der I. k_G -Wert. In der Gruppe "normal" war das Verhalten der II. k_G -Werte unterschiedlich; ein Drittel der Patienten zeigte einen niedrigeren II. k_G -Wert, zwei Drittel einen höheren II. k_G -Wert. Bei den Patienten der Gruppe "Zwischenbereich" und der beiden Gruppen "erniedrigt" war der II. k_G -Wert stets höher als der I. k_G -Wert, nur zwei Patienten der "latent diabetischen" Gruppe zeigten einen niedrigeren II. k_G -Wert.

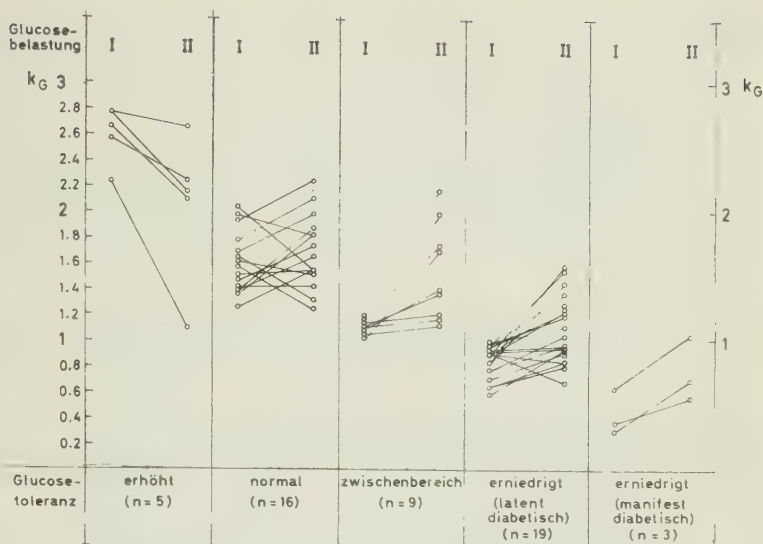


Abb. 3: Verhalten dereinzeln k_G -Werte bei der intravenösen Glucose-Doppelbelastung (I. und II.)

Für jede der Patientengruppen 1 - 5 (Einteilung s. Text) wurden die k_G -Werte der ersten Belastung (I) auf der Ordinate aufgetragen und mit den zugehörigen k_G -Werten der zweiten (II) Belastung (ebenfalls Ordinate) verbunden.

Für jede Patientengruppe wurde nun der Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung jeweils von den I. und den II. k_G -Werten berechnet, wobei zu beachten ist, daß innerhalb dieser Kollektive keine Normalverteilung vorliegt. Die beiden Mittelwerte der I. und II. k_G -Werte wurden verbunden und für jede Patientengruppe in der Abb. 4 dargestellt.

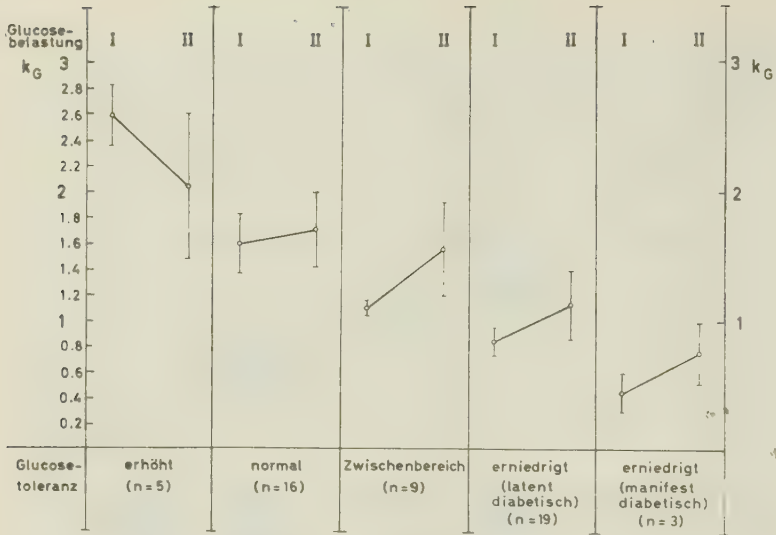


Abb. 4: Verhalten der k_G -Werte bei der intravenösen Glucose-Doppelbelastung (Mittelwert $\pm \sigma$)

Von den einzelnen k_G -Werten (s. Abb. 3) der ersten Belastung wurde der Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung σ auf der Ordinate für jede der Patientengruppen 1 - 5 aufgetragen und mit dem zugehörigen Mittelwert der zweiten Belastung verbunden.

Nur für die Gruppe "erhöht" zeigt sich - wie bereits erwähnt - eine Tendenz zur Abnahme des II. k_G -Wertes. Bei den anderen Gruppen dagegen besteht meist die Tendenz zum Anstieg des II. k_G -Wertes, sogar in der Gruppe der manifesten Diabetiker. Ein deutlicher Unterschied in der Steilheit des Anstieges bei den Gruppen "normal" und "erniedrigt, latent diabetisch" ergibt sich nicht. Generell gilt, daß die Bereiche der II. k_G -Werte der fünf Patientengruppen erheblich überlappen, so daß man schließen kann, daß die II. k_G -Werte keinen diagnostischen Wert besitzen.

Wir haben zur Berechnung des Glucoseassimilationskoeffizienten k_G einmal die gemessenen Blutzuckerwerte semilogarithmisch aufgetragen, um daraus, wie unter Methoden angegeben, den k_G -Wert zu berechnen. Wir haben dazu

auch die Differenz aus dem gemessenen Blutzuckerwert und dem Nüchternblutzucker aufgetragen, um daraus auf die gleiche Weise den $k_{\text{Glucose-Excess}}$, k_{GE} zu berechnen, wie es in der Literatur empfohlen wird (10,23). Für zwei Gruppen von jeweils 21 nichtdiabetischen und 21 diabetischen Patienten haben wir den Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung der k_{G} -Werte und der zugehörigen k_{GE} -Werte berechnet. Das Ergebnis ist in der Tab. 7 dargestellt.

Tab. 7: Gegenüberstellung der k_{Glucose} -Werte und der $k_{\text{Glucose-Excess}}$ -Werte (Mittelwerte $\pm \sigma$) einer gesunden und einer diabetischen Patientengruppe

Für jeweils 21 Gesunde und 21 Diabetiker wurde der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung σ der k_{G} -Werte und der k_{GE} -Werte bestimmt.

	$k_{\text{G}} \pm \sigma$	$k_{\text{GE}} \pm \sigma$
Gesunde:	1,60 $\pm 0,295$	3,30 $\pm 0,815$
Diabet.:	0,84 $\pm 0,118$	1,65 $\pm 0,422$

Die untere Grenze des k_{G} -Wertes der Gesunden, berechnet aus dem Mittelwert abzüglich der doppelten Standardabweichung, lag bei 1,01, die obere Grenze des k_{G} -Wertes der Diabetiker berechnet aus dem Mittelwert plus der doppelten Standardabweichung, lag bei 1,08. (Es handelte sich um keine normalverteilten Kollektive!). Die zugehörigen und auf dieselbe Weise ermittelten Grenzen der k_{GE} -Werte lagen für die Gesunden bei 1,67 und für die Diabetiker bei 2,49. Der Überlappungsbereich der k_{GE} -Werte ist also wesentlich größer als der der k_{G} -Werte. Die bessere Differenzierungsmöglichkeit bietet also zweifellos der k_{G} -Wert.

2) Das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren im Serum nach einer intravenösen Glucosebelastung.

Bei denselben Patienten, bei denen die doppelte intravenöse Glucosebelastung durchgeführt wurde, verfolgten wir das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren (NFS) im Anschluß an die erste Glucosebelastung (GB). In der Abb. 5 ist das Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen zusammen mit der Veränderung der NFS-Konzentration während 84 Minuten nach der Glucoseinjektion bei einem diabetischen und einem nichtdiabetischen Patienten aufgezeichnet.

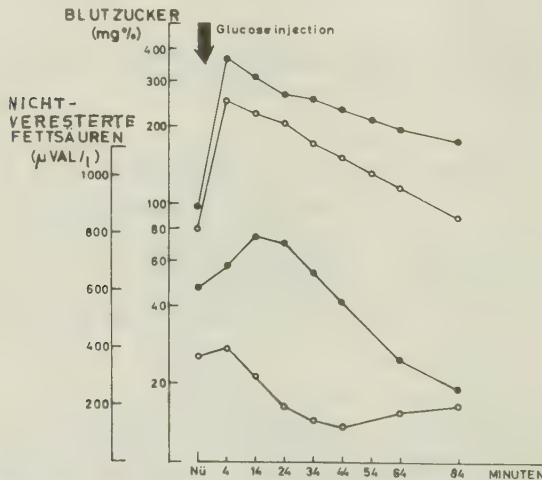


Abb. 5: Verhalten der Blutzuckerkonzentration und des Spiegels der nicht veresterten Fettsäuren im Serum eines diabetischen und eines nichtdiabetischen Patienten nach einer intravenösen Glucosebelastung

Die oberen zwei Kurven geben die Blutzuckerkonzentrationen in mg% wieder, die unteren beiden die Konzentrationen der nicht veresterten Fettsäuren in $\mu\text{Val/L}$. (○—○, Sta.S., $k_G = 1,39$), nichtdiabetisch; (●—●, Ho.F., $k_G = 0,83$, latent diabetisch)

Aus der oben dargestellten Blutzuckerkurve des latent diabetischen Patienten berechnet sich ein k_G von 0,83. Die zugehörige obere NFS-Kurve geht von einem im Vergleich zu dem darunter dargestellten stoffwechselgesunden Patienten erhöhten Nüchternspiegel aus, steigt während der ersten 14 Minuten nach der Glucoseinjektion an, um dann kontinuierlich bis zum Ende der Untersuchung in der 84. Minute abzufallen. Wahrscheinlich erfolgte der initiale Anstieg der NFS durch eine Adrenalininkretion infolge der Manipulationen während der Glucoseinjektion (24).

Die ganz unten dargestellte NFS-Kurve des nichtdiabetischen Patienten ($k_G = 1,39$) geht von einem deutlich niedrigeren Nüchternspiegel aus, steigt geringfügig während der ersten 4 Minuten an, um dann bis zur 44. Minute abzufallen; die Kurve verläuft gegen das Minimum in der 44. Minute zu immer flacher. Nach der 44. Minute erfolgt ein leichter Wiederanstieg der NFS. Der Nüchternwert wird innerhalb der Zeit unserer Beobachtung nicht wieder erreicht.

Für die Darstellung der Mittelwerte aller untersuchten Patienten wurde eine Einteilung nach der Höhe der zu den NFS-Kurven mitbestimmten k_G -Werte in drei Patientengruppen getroffen. Für die Patienten mit einem k_G -Wert über 1,2 berechneten wir jeweils von allen zu den auf der Abszisse angegebenen Zeitpunkt gefundenen Werten der NFS die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung. In gleicher Weise wurden die Mittelwerte von Patienten mit einem k_G -Wert unter 1,0 berechnet. Die so gewonnenen Kurven aus den Mittelwerten mit der einfachen Standardabweichung zeigt die Abb. 6. Die NFS-Kurve der diabetischen Patienten (obere Kurve) geht von einem fast doppelt so hohen Nüchternwert aus wie die Kurve der stoffwechselgesunden Patienten. Es folgt ein geringer Anstieg der NFS innerhalb der ersten 4. Minuten, dann fällt die NFS-Konzentration im Serum kontinuierlich bis zum Ende der Untersuchung in der 84. Minute ab. Die NFS-Kurve der nichtdiabetischen Patienten zeigt von ihrem niedrigeren Nüchternwert aus einen etwas flacheren Abfall bis zur 44. Minute. Nach einem Minimum in der 44. Minute erfolgt ein Wiederanstieg der NFS; der Nüchternwert wird innerhalb der Zeit unserer Untersuchung nicht wieder erreicht; der Endwert in der 84. Minute liegt aber über dem Endwert der Kurve der diabetischen Patienten.

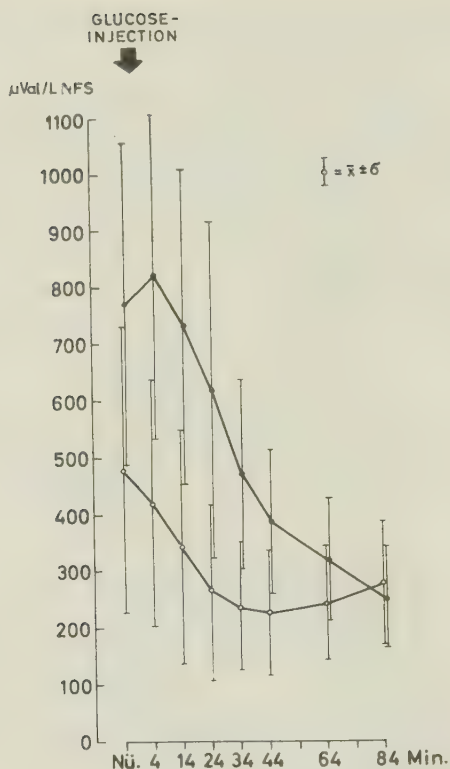


Abb. 6: Verhalten des Spiegels der nicht veresterten Fettsäuren im Serum
von diabetischen und nichtdiabetischen Patienten.

Die obere Kurve zeigt die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung von den latent oder manifest diabetischen Patienten (●—●), darunter liegt die Kurve aus den Mittelwerten mit der einfachen Standardabweichung von den nichtdiabetischen Patienten (○—○).

Die Nüchternwerte der nicht veresterten Fettsäuren lagen über den weiten Bereich von 172 - 1210 μ Val/l verstreut. Es ist bekannt, daß sowohl bei adipösen Patienten als auch bei Diabetikern die Werte der NFS ziemlich hoch liegen (25,26). Um allein die Veränderung der NFS-Konzentration besser zur Darstellung zu bringen, setzten wir den Nüchternwert der NFS eines jeden Patienten gleich 100%. Die Abb. 7 zeigt analog zur Abb. 6 den Abfall der NFS-Werte der diabetischen und der nichtdiabetischen Patientengruppe nach einer Glucoseinjektion, diesmal aber in % des Nüchternwertes angegeben.

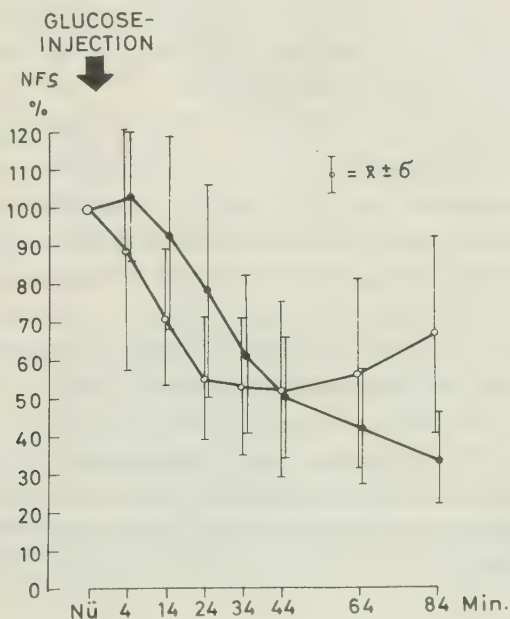


Abb. 7: Verhalten des Spiegels der nicht veresterten Fettsäuren im Serum
von diabetischen und nichtdiabetischen Patienten, ausgedrückt in %
des Ausgangswertes

Der Nüchternwert aller Patienten von den nicht veresterten Fettsäuren wurde gleich 100% gesetzt. Die Werte der nichtveresterten Fettsäuren nach einer Glucoseinjektion wurde dann in % des Nüchternwertes angegeben. Von beiden Patientengruppen (●—● latent oder manifest diabetisch; ○—○ nichtdiabetisch) wurden die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung für die auf der Abszisse angegebenen Zeitpunkte errechnet und miteinander verbunden.

Wieder zeigt die zunächst ansteigende Kurve der diabetischen Patienten einen kontinuierlichen Abfall bis zum Ende der Untersuchung auf 34% des Nüchternwertes. Die NFS-Kurve der Gesunden fällt bis zur 44. Minute ab, erreicht hier ein Minimum von 52% des Nüchternwertes. Danach erfolgt ein Wiederanstieg auf 67% des Nüchternwertes in der 84. Minute. Der Endpunkt der Kurve der stoffwechselgesunden Patienten liegt also hier um das Doppelte höher als der Endpunkt der Kurve der diabetischen Patienten.

Dementsprechend beurteilten wir in den Tabellen 1 - 5 das Verhalten der NFS-Werte nach folgenden drei Kriterien:

normal:	Wiederanstieg der NFS, spätestens nach der 64. Min.
indifferent:	Gleichbleiben der NFS-Konzentration zwischen der 64. und der 84. Minute.
diabetisch:	Weiterer Abfall der NFS nach der 64. Minute.

In der Abb. 3 ist eine Patientengruppe angeführt, deren k_G -Werte in dem sogenannten "Zwischenbereich" - zwischen 1,0 und 1,2 - lagen. Die zu diesen Patienten gehörenden Kurven der NFS-Werte in % des Abfalles vom Nüchternwert sind in der Abb. 8 einzeln dargestellt. Von den 10 Kurven zeigen 8 einen kontinuierlichen Abfall der nicht veresterten Fettsäuren bis zum Ende unserer Untersuchung in der 84. Minute oder ein Auslaufen der Kurve nach einem kürzeren Abfall ohne einen Wiederanstieg (Typ "indifferent"). Zwei Kurven aber zeigen nach einem Abfall der NFS bis zur 44. bzw. 64. Minute einen Wiederanstieg der NFS. Es zeigen also 8 von 10 Patienten, deren k_G -Werte im "Zwischenbereich" liegen, eine Abfallsweise der NFS-Werte nach einer intravenösen Glucosebelastung, wie er für den manifesten oder latenten Diabetes mellitus typisch ist.

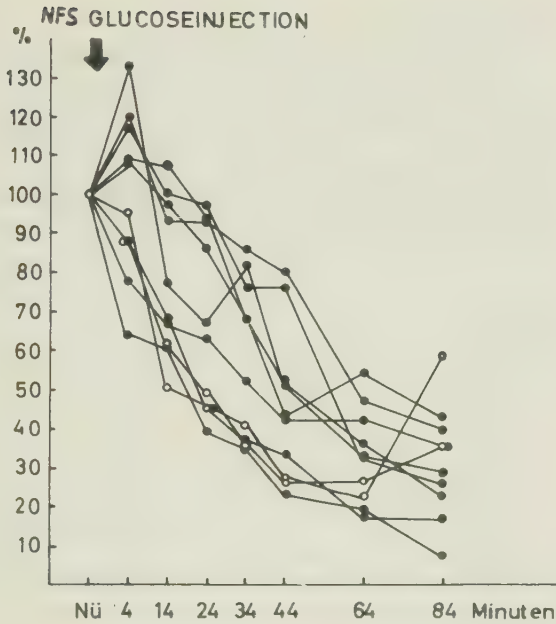


Abb. 8: Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren nach einer Glucose-Injektion im Serum von 10 Patienten, deren Einteilung zur diabetischen oder nichtdiabetischen Patientengruppe nach dem k_G -Wert nicht sicher möglich war

Der Nüchternwert der nicht veresterten Fettsäuren aller Patienten wurde gleich 100% gesetzt und der Abfall dann in % des Nüchternwertes angegeben. 8 Patienten zeigen einen weitgehend kontinuierlichen Abfall der NFS bis zum Ende der Untersuchung (●—●), 2 Patienten dagegen einen Wiederanstieg spätestens nach der 64. Minute (○—○).

3) Orale Glucose-Belastungen.

Bei Patienten, bei denen eine doppelte intravenöse Glucosebelastung und eine Bestimmung der NFS nach dieser iv. GB erfolgte, wurde wie unter Methoden beschrieben, zwei Tage nach der doppelten intravenösen Glucosebelastung eine doppelte orale Glucosebelastung nach STAUB-TRAUGOTT ausgeführt. Die Abb. 9 zeigt das Ergebnis einer oralen doppelten GB bei einem diabetischen (oben) und einem nichtdiabetischen Patienten (unten).

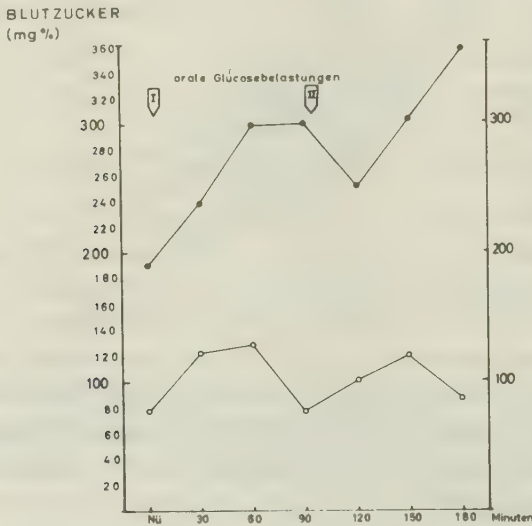


Abb. 9: Doppelte orale Glucosebelastung nach STAUB-TRAUGOTT bei einem diabetischen und einem nichtdiabetischen Patienten

Die Kurve aus den Blutzuckerwerten in mg% des diabetischen Patienten (●—●, Le.J., $k_G = 0,35$) ist oben dargestellt, des nichtdiabetischen Patienten (○—○, Ri.M., $k_G = 1,78$) darunter. Mit Pfeilen sind die Zeitpunkte der beiden oralen Glucosebelastungen I und II gekennzeichnet.

Die Blutzuckerwerte des Diabetikers steigen von ihrem schon erhöhten Nüchternwert bis zur 90. Minute an; nach der zweiten Glucosegabe erfolgt hier ein kurzer Abfall der Blutzuckerwerte. Wahrscheinlich bestand bei dem Patienten eine Resorptionsverzögerung der Glucose, da dieser Abfall noch nicht von der erneut zugeführten Glucose überdeckt wurde. Von der 120. Minute an erfolgte dann ein steter Anstieg der Glucosekonzentration bis zum Ende der Untersuchung in der 180. Minute, bis auf 360 mg%. Demgegenüber zeigt der nichtdiabetische Patient von seinem normalen Nüchternblutzucker aus einen viel geringeren Anstieg der Blutzuckerwerte auf ein Maximum in der 60. Minute von 128 mg%. In der 90. Minute ist dann der Nüchternwert schon wieder erreicht. Auf die zweite Glucosegabe erfolgt ein noch geringerer Anstieg auf 119 mg%, der Endwert liegt wieder in der Nähe des Nüchternblutzuckers.

Die Ergebnisse der oralen Glucosebelastungen haben wir nach drei verschiedenen Vorschlägen beurteilt:

I) Beurteilung der sogenannten einfachen oralen GB nach WILLIAMS (27)

3 Kriterien: 1) Nüchternblutzucker unter 100 mg% (enzymatisch bestimmte Glucose)

2) Erster Gipfel unter 160 mg%

3) nach 90 Minuten unter 140 mg%

II) Beurteilung der doppelten oralen GB nach STAUB-TRAUGOTT (8)

4 Kriterien: 1) Nüchternblutzucker unter 100 mg%

2) Erster Gipfel nicht höher als der doppelte NBZ
(Nüchternblutzucker)

3) Zweiter Gipfel nicht mehr als 20 mg% über dem ersten Gipfel

4) Endwert nicht mehr als 20 mg% über dem NBZ

(Nach einer Glykosurie während der Glucosebelastung wurde von uns nicht gesucht - Kriterium Nr. 5 nach STAUB)

III) Beurteilung der doppelten oralen Glucosebelastung durch Vergleich mit den Normalbereichen (Mittelwert $\pm \sigma$, vgl. Tab. 6) unseres eigenen Normalkollektivs ($n = 13$; $k_G = 1,2 - 2,2$; -angenähert normalverteilt)

- 5 Kriterien: 1) Nüchternblutzucker unter 95 mg%
2) Erster Gipfel unter 170 mg%
3) Erstes Minimum unter 145 mg%
4) Zweiter Gipfel unter 170 mg%
5) Endwert unter 140 mg%

Bei der Patientengruppe 4 (k_G unter 1,0, keine Glykosurie) ergab sich bei der Beurteilung der oralen Glucosebelastung folgendes:

Nach der Beurteilung I (WILLIAMS) zeigten von den 19 untersuchten Patienten 15 in einem Kriterium, 8 in zwei und 3 in allen drei Kriterien ein pathologisches Verhalten; 4 Patienten zeigten in keinem der drei Kriterien ein Abweichen von dem normalen Verhalten.

Nach der Beurteilung II (STAUB-TRAUGOTT) zeigten von den 19 Patienten 17 in einem, 10 in zwei und 2 in drei Kriterien ein pathologisches Verhalten; 2 Patienten zeigten in allen vier Kriterien ein normales Verhalten.

Nach der Beurteilung III (eigene statistische Daten) zeigten von den 19 Patienten 13 in einem, 8 in zwei, 4 in vier und 2 in allen fünf Kriterien ein pathologisches Verhalten; 6 Patienten zeigten ein vollständig normales Verhalten.

Um die Belastungskurve als Ganze als pathologisch zu bezeichnen, ist bei den einzelnen Beurteilungsvorschlägen jeweils gefordert:

Bei der Beurteilung I müssen die Grenzwerte der Kriterien 2) und 3) überschritten sein; dies war bei unseren nach dem k_G -Wert als latent diabetisch bezeichneten 19 Patienten nur bei 7 der Fall.

Bei der Beurteilung II verlangt man, daß mindestens zwei Grenzwerte der vier Kriterien überschritten sind; dies war von den 19 Patienten bei 10 der Fall. In 7 der 19 Fälle lag das zweite Maximum der Blutzuckerwerte über dem ersten Maximum.

Bei der Beurteilung III forderten wir, daß von den Grenzwerten der fünf Kriterien mindestens zwei überschritten sein mußten; dies war von den 19 Patienten bei 8 der Fall.

Es zeigt sich also, daß selbst bei strenger Beurteilung der doppelten oralen Glucosebelastung nur etwa die Hälfte der nach der intravenösen GB und der Bestimmung des Verhaltens der NFS sicher latent diabetischen Patienten erfaßt werden konnte.

Bei den Patienten des "Zwischenbereiches" (k_G zwischen 1,0 und 1,2) konnte durch die doppelte orale GB keine genauere Einteilung erzielt werden. Von den 10 Patienten konnten nach der Beurteilung I zwei, nach der Beurteilung II kein Patient und nach der Beurteilung III zwei Patienten als diabetisch bezeichnet werden.

Die drei untersuchten manifesten Diabetiker zeigten nach allen drei Beurteilungen einen schwer pathologischen Verlauf ihrer doppelten oralen Glucosebelastung, wie es zu erwarten war.

Von den Patienten mit normalem k_G -Wert zeigte ein Patient (Ba.W., Tab.2) ein pathologisches Verhalten der oralen GB nach den Beurteilungen II und III. Es ist bekannt, daß bei seinem Grundleiden, einer myotrophischen Lateral-sklerose, häufig eine pathologische orale GB gefunden wird. (28). Die übrigen Patienten dieser Gruppe zeigten normale orale Glucosebelastungen.

4) Intravenöse Glucosebelastungen vor, während und nach einer Behandlung mit Corticosteroiden.

Wie unter Methoden beschrieben, wurde bei der Patientengruppe A (Tab.8), die unter einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden stand, zweimal die Glucosetoleranz - der k_G -Wert - ermittelt, einmal 2 Stunden und dann drei Tage später 14 Stunden nach einer letzten Prednisolongabe.

Tab. 8: Intravenöse Glucosebelastungen während einer Corticosteroid-Therapie,
Patientengruppen A und B

Im unteren Teil ist die Patientengruppe A dargestellt, die unter einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden stand, die Dauer der Therapie ist jeweils angegeben. Im oberen Teil ist die Patientengruppe B dargestellt, drei beidseitig adrenaletomierte Patienten, die unter einer ständigen Substitutionstherapie mit Hydrocortison standen. Die Glucosebelastung I wurde 2 Stunden, die frühestens 2 Tage später durchgeführte Glucosebelastung II ca. 14 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme ausgeführt.

Pat.	Alter (J.)	% des Durchschnitts- gewichtes	Diagnose	Glucocorticoidgabe	Glucosebelastung I NBZ (mg%) kg	Glucosebelastung II NBZ (mg%) kg
En.I.	18	85 %	Zustand nach beidseitiger Adrenalektomie	30 mg Hydrocortison tgl. über etwa ein Jahr	68 1,44	87 6,93
Ed.F.	28	101 %	Zustand nach beidseitiger Adrenalektomie	30 mg Hydrocortison tgl. über mehrere Jahre	66 1,87	81 2,66
Ma.A.	37	113 %	Zustand nach beidseitiger Adrenalektomie	30 mg Hydrocortison tgl. über mehrere Jahre	91 1,61	- 3,68
Ha.K.	60	82 %	Emphysele- myelitis disseminata	25 mg Soherisolon tgl. über mehrere Monate	90 1,24	77 3,01
Br.N.	17	73 %	Morbus Hodgkin	40 - 25 mg Soheri- solon fallend tgl. über einen Monat	74 1,69	89 2,24
Pr.J.	28	93 %	chronische Myelose	15 mg Soherisolon tgl. über mehrere Monate	73 1,56	73 1,65
Si.A.	45	107 %	akute lymphatische Leukämie	30 mg Soherisolon tgl. über etwa einer Monat.	81 0,87	74 1,03
Ho.F.	46	91 %	Sklerodermie	Zwei Tabl. Decortil- en tgl. über etwa ein Jahr	82 1,44	87 1,24

Abb. 10 zeigt das Verhalten der k_G -Werte der fünf Patienten der Gruppe A. Vier von ihnen zeigen einen zum Teil deutlichen Anstieg des k_G -Wertes bei der zweiten Glucosebelastung (GB); nur ein Patient zeigt ein gegenteiliges Verhalten. Im Mittel ergibt sich ein Anstieg des k_G -Wertes von ca. 1,4, wenn die letzte Prednisolongabe 2 Stunden zurücklag, auf ca. 1,8, wenn die letzte Prednisolongabe 14 Stunden zurücklag.

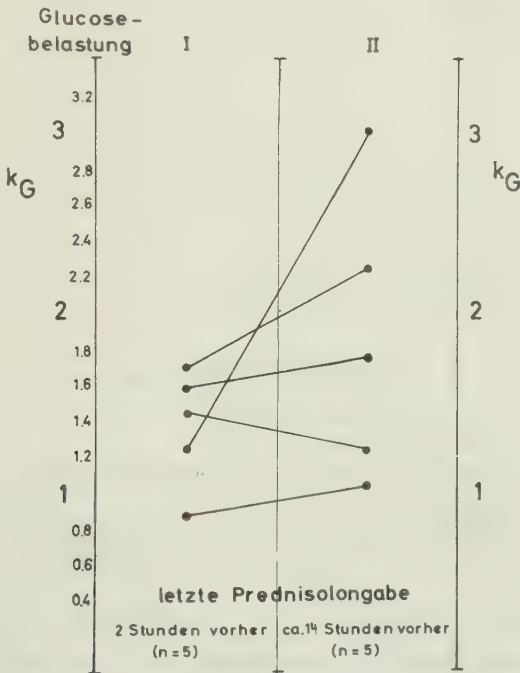


Abb. 10: Verhalten der k_G -Werte (Einzelwerte) der Glucosebelastungen I und II der Patientengruppe A

Die Patientengruppe stand unter einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden (bzgl. Einzelwerte vgl. Tab. 8). In der Spalte I sind die k_G -Werte der GB I (2 Stunden nach letzter Corticoideinnahme) dargestellt und mit den k_G -Werten der 2 - 3 Tage später durchgeführten GB II (14 Stunden nach letzter Corticoideinnahme) in der Spalte II verbunden.

Den Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung für die beiden k_G -Werte der beiden GB gibt die Abb. 11 wieder.

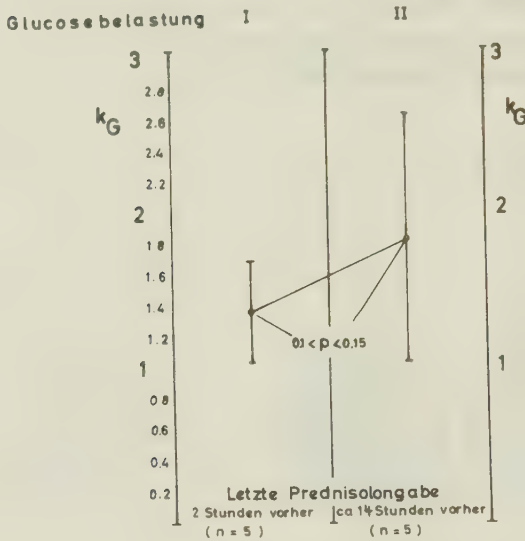


Abb.11: Verhalten der k_G -Werte (Mittelwert) der Glucosebelastungen I und II der Patientengruppe A

Dargestellt sind die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung (σ) der einzelnen k_G -Werte (vgl. Abb. 10) der I. und II. Glucosebelastung.

Die Signifikanzberechnung mit Hilfe des t-Testes (29) ergab jedoch keine sichere Signifikanz für den Unterschied der beiden Mittelwerte der Glucoseassimilationskoeffizienten ($0,1 < p < 0,15$). Das liegt vermutlich an der kleinen Zahl der untersuchten Patienten und der verschiedenen langen Behandlung mit unterschiedlichen Dosen von Corticosteroiden.

In der gleichen Weise wurden drei Patienten (Gruppe B, Tab. 8) mit zwei Glucosebelastungen untersucht, die wegen eines früheren Cushing-Syndroms total adrenalectomiert worden waren. Die letzte Einnahme von Cortisol lag vor

der I. GB 2 Stunden, vor der II. GB 14 Stunden zurück. Abb. 12 zeigt, daß hier die k_G -Werte der II. GB sehr deutlich erhöht sind, in einem Fall liegt der II. k_G -Wert extrem hoch bei 6,93.

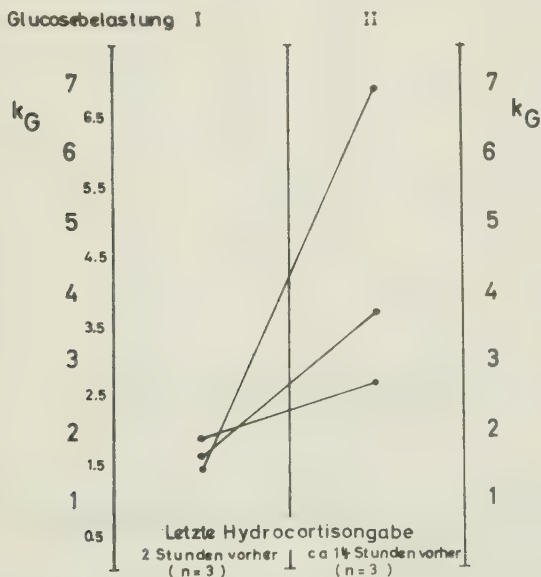


Abb. 12: Verhalten der k_G -Werte der Glucosebelastungen I und II der Patientengruppe B

Die drei Patienten dieser Gruppe wurden wegen eines früheren CUSHING-Syndroms beidseitig adrenalectomiert und mit tgl. 30 mg Hydrocortison substituiert. In der Spalte I sind die k_G -Werte der Glucosebelastung I (2 Stunden nach Einnahme der morgendlichen Hydrocortisondosis von 20 mg) dargestellt und mit den zugehörigen k_G -Werten der 2 - 3 Tage später durchgeführten Glucosebelastung II (14 Stunden nach der letzten Hydrocortisoneinnahme) in der Spalte II verbunden.

Den steilen Anstieg des Mittelwertes der k_G -Werte der II. GB gibt die Abb. 13 wieder.

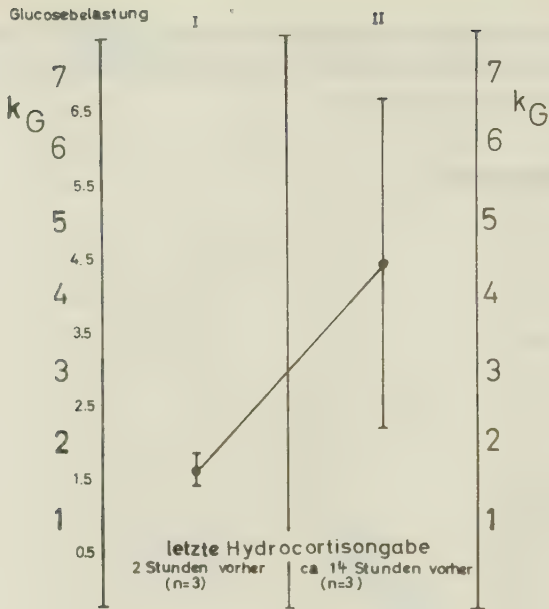


Abb. 13: Verhalten der k_G -Werte (Mittelwert) der Glucosebelastungen I und II der Patientengruppe B

Von den in Abb. 12 dargestellten Einzelwerten wurde für beide Glucosebelastungen der Mittelwert mit der einfachen Standardabweichung berechnet, obwohl die Zahl der untersuchten Patienten nur drei betrug.

Eine weitere Patientengruppe C (Tab. 9) wurde aus verschiedenen therapeutischen und diagnostischen Indikationen unter eine gleichmäßig über den Tag verteilte Prednisolonbehandlung mit 30 mg/die gestellt.

Tab. 9: Intravenöse Glucosebelastungen während einer Corticosteroid-Therapie, Patientengruppe C

Die Patientengruppe C wurde nach dem Schema der Abb. 14 mit 30 mg Prednisolon/die belastet. Die Glucosebelastung I erfolgte vor der Prednisolontherapie, II nach 2 Stunden, III nach 10 Stunden und IV nach 26 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme.

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	Glucosebelastung I		Glucosebelastung II		Glucosebelastung III		Glucosebelastung IV	
				MBZ (mg%)	k _G	MBZ (mg%)	k _G	MBZ (mg%)	k _G	MBZ (mg%)	k _G
Br. F.	17	103 %	Hypertonus Polyglobulie	75	1,54	77	1,19	72	1,61	-	-
Dö. H.	53	117 %	Morbus Werlhof Morbus Osier	103	1,06	93	0,98	64	3,02	91	0,89
He. M.	61	84 %	Bronchial- carcinom	100	0,65	100	1,19	90	1,87	86	1,36
He. G.	22	96 %	Morbus Boeck	81	1,31	87	1,73	84	1,78	97	1,57
De. A.	53	83 %	Morbus Rechterew	105	0,34	93	0,71	83	0,69	-	-
Kn. F.	53	88 %	Lebereirrhose Hämochromatose	91	0,96	89	0,84	89	1,41	-	-
La. E.	54	93 %	Postdystroph. Lebereirrhose sek. Siderose	100	1,33	95	0,61	118	1,07	-	-
La. H.	31	107 %	Postcontusionelle Kopfschmerzen	103	1,18	89	1,12	89	1,78	80	1,50
Pa. R.	16	95 %	Paroxysmale Lähmungen	82	2,04	95	1,98	82	3,02	82	3,02
To. A.	32	90 %	Calitis ulcerosa Callosa mucosa	80	0,99	87	1,06	79	0,93	84	1,10
Lo. J.	17	115 %	Narkolepsie	68	1,26	83	1,08	86	0,96	-	-
Bl. M.	35	94 %	Verdacht auf Lebereirrhose Cholestase Potatorium	81	1,14	96	0,69	89	1,41	84	1,10

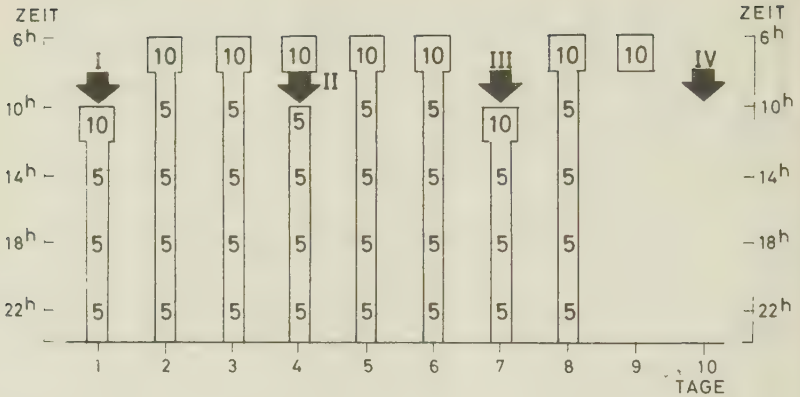


Abb. 14: Schema der Prednisolonbehandlung und Zeitpunkte der während der Behandlung durchgeführten Glucosebelastungen

Die Balken mit den arabischen Ziffern zeigen die zu dem auf der Ordinate (Tageszeit) und der Abszisse (Tage) angegebenen Zeitpunkt eingenommenen mg Prednisolon. Durch die Pfeile sind die Zeitpunkte der Glucosebelastungen und ihr Verhältnis zur Prednisolonapplikation angegeben. Die Belastungen II und III erfolgten zum Teil in umgekehrter Reihenfolge.

Abb. 14 gibt das Dosierungsschema wieder, sowie auch die Zeitpunkte der vier bei diesen Patienten durchgeführten Glucosebelastungen. In der Abb. 15 sind die zugehörigen Ergebnisse dargestellt. Der k_G -Wert der II. GB, die 2 Stunden nach Prednisoloneinnahme erfolgte, veränderte sich nur gering gegenüber dem k_G -Wert der I. GB, die vor der Prednisolonbehandlung durchgeführt wurde. Demgegenüber zeigt sich nach Entzug der Prednisolonbehandlung von 10 Stunden, bei der III. GB, bei fast allen Patienten eine auffallende Erhöhung des k_G -Wertes. Die sieben Patienten, bei denen eine IV. GB nach Wegnahme des Prednisolons für 26 Stunden durchgeführt wurde, wiesen ein sehr unterschiedliches Verhalten des k_G -Wertes auf. Im Ganzen zeigt sich jedoch eine Annäherung an die Ausgangswerte vor der Prednisolonbehandlung.

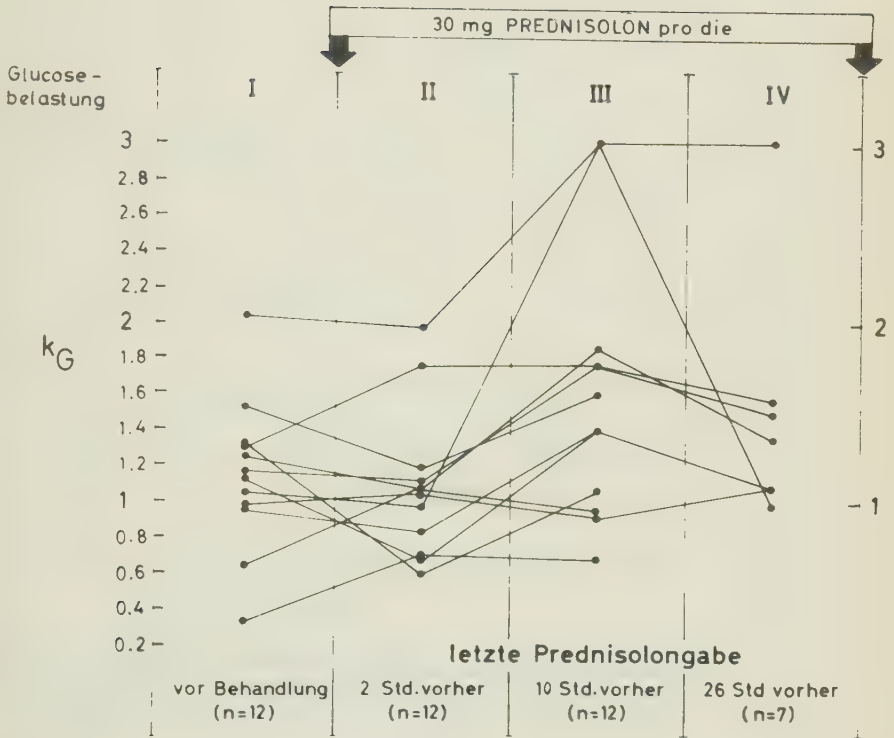


Abb. 15: Verhalten der k_G -Werte (Einzelwerte) der Glucosebelastungen
I - IV der Patientengruppe C

Die Patienten wurden mit tgl. 30 mg Prednisolon über 9 Tage nach dem Schema der Abb. 14 behandelt. Dort ist auch der jeweilige Zeitpunkt der Glucosebelastungen I - IV angegeben. Aufgezeichnet und miteinander verbunden sind die zu jeder Glucosebelastung gehörenden k_G -Werte eines jeden Patienten.

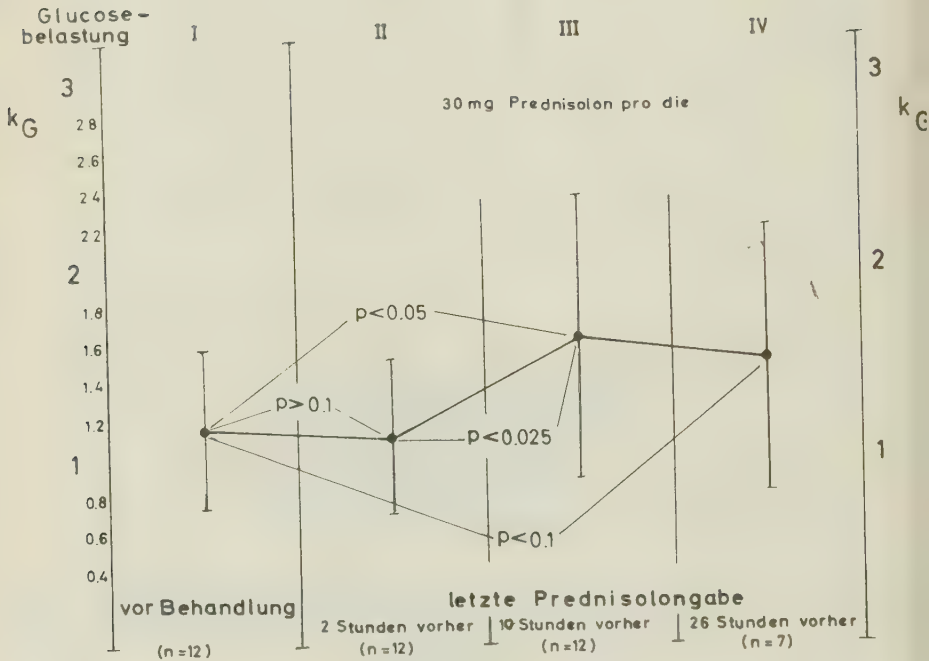


Abb. 16: Verhalten der k_G -Werte (Mittelwerte) der Glucosebelastungen
I - IV der Patientengruppe C

Von den in der Abb. 15 dargestellten Einzelwerten wurden die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung für jede Glucosebelastung berechnet. Dazu wurde die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den einzelnen Mittelwerten eingetragen. Die Signifikanz wurde nach dem t-Test berechnet (29).

Auf der Abb. 16 wurden von derselben Patientengruppe die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung für die einzelnen Glucosebelastungen dargestellt. Ausgehend von der I. GB zeigt sich ein geringer, nicht signifikanter Abfall des k_G -Wertes der II. GB. Dann erfolgt ein ziemlich steiler Anstieg auf den k_G -Wert der III. GB, die 10 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme durchgeführt wurde. Der Anstieg ist sowohl gegenüber der II. GB signifikant ($p < 0,025$), als auch - schwächer signifikant - gegenüber der I. GB vor der Prednisolonbehandlung ($p < 0,05$). Es folgt dann ein Abfall des k_G -Wertes auf den k_G -Wert der IV. GB (26 Stunden nach Prednisolon), der gegenüber dem Ausgangs- k_G -Wert vor der Prednisolonbehandlung nicht mehr signifikant erhöht ist ($p > 0,1$).

Bei einer weiteren Patientengruppe D (Tab. 10) wurde der Zeitabstand zwischen der letzten Prednisoloneinnahme und der III. GB von 10 auf 14 Stunden erhöht, die Patienten nahmen also auch die in Abb. 14 verzeichnete 5 mg-Tablette um 22^h vor der III. GB nicht mehr.

Tab. 10: Intravenöse Glucosebelastungen während einer Corticosteroid-
Therapie, Patientengruppe D

Die Patientengruppe D wurde wie Gruppe C täglich mit 30 mg Prednisolon behandelt. Nur erfolgte hier die III. Glucosebelastung am 7. Tag der Prednisolonbehandlung erst 14 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme; die Glucosebelastung I wurde wieder vor der Corticoidbehandlung ausgeführt, die Glucosebelastung II wieder 2 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme.

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	Glucosebelastung I		Glucosebelastung II		Glucosebelastung III	
				NBZ (mg%)	kG	NBZ (mg%)	kG	NBZ (mg%)	kG
Ge.R.	31	95 %	Verdacht auf Hyperpara- thyreoidismus	87	1,61	75	1,65	77	2,89
Mu.O.	34	94 %	Polyneuritis posthepatitischer Leberschaden	-	-	77	1,44	76	1,83
Ha.A.	54	86 %	L ₅ - Syndrom	70	1,14	-	0,98	82	2,31
Kn.B.	19	105 %	essentieller Hypertonus	77	0,89	91	1,78	68	3,30
Vi.W.	24	97 %	asthmoide Bronchitis	73	2,66	87	1,03	91	1,73
Pa.G.	30	95 %	Pleuritis exsudativa	72	1,51	90	1,58	69	2,48
St.S.	24	82 %	Encephalo- myelitis disseminata	80	1,39	79	1,12	78	2,77
Mi.O.	17	93 %	Encephalo- myelitis disseminata	72	1,93	82	1,44	74	1,38

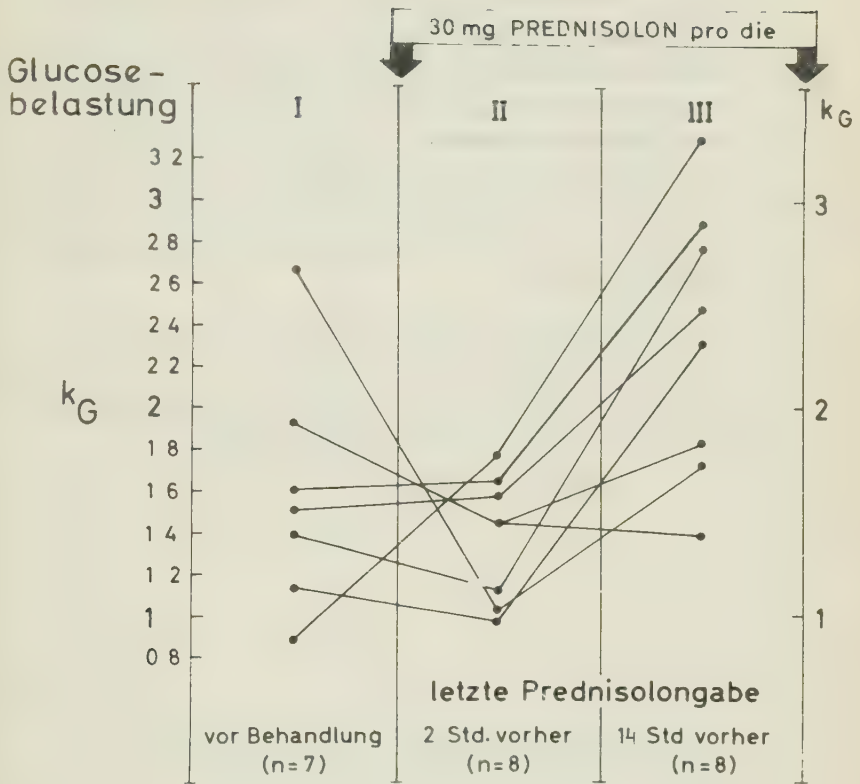


Abb. 17: Verhalten der k_G -Werte (Einzelwerte) der Glucosebelastungen

I - III der Patientengruppe D

Die Patienten wurden, wie in der Abb. 14 angegeben, über 6 Tage mit tgl. 30 mg Prednisolon behandelt. Nach der III. Glucosebelastung endete die Prednisolonbehandlung, die IV. Glucosebelastung wurde nicht durchgeführt. Im Unterschied zur Patientengruppe C wurde die III. Glucosebelastung nicht 10 Stunden, sondern 14 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme durchgeführt, die letzte 5 mg-Tablette also um 18^h eingenommen.

Die Abb. 17 zeigt, daß die k_G -Werte der III. GB bei diesen Patienten viel stärker erhöht sind als bei den Patienten, bei denen die III. GB schon 10 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme erfolgte. Die Abb. 18, welche wieder die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung der k_G -werte der einzelnen GB wiedergibt, zeigt, daß sowohl die Differenz der Mittelwerte der k_G -Werte der II. und III. GB, als auch der I. und III. GB deutlich signifikant ist ($p < 0,0025$ bzw. $p < 0,025$). Auch bei dieser Gruppe war der k_G -Wert der II. GB nicht signifikant gegenüber dem k_G -Wert der I. GB erniedrigt ($p > 0,1$).

Ein Einfluß der Corticosteroidbehandlung auf die Höhe des Nüchternblutzuckers konnte nicht festgestellt werden. Die Mittelwerte der zu den einzelnen Glucosebelastungen während der Prednisolonbehandlung gehörenden Nüchternblutzucker waren in allen Gruppen angenähert gleich hoch.

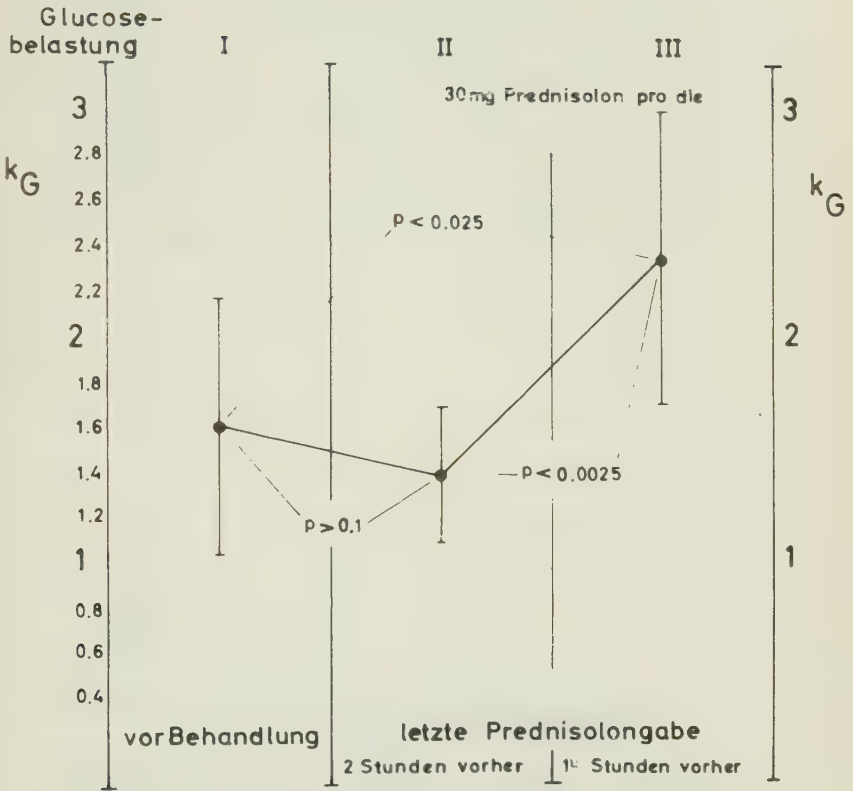


Abb. 18: Verhalten der k_G -Werte (Mittelwerte) der Glucosebelastungen
I - III der Patientengruppe C

Von den in der Abb. 17 dargestellten Einzelwerten wurden die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung für jede Glucosebelastung berechnet. Dazu wurde die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den einzelnen Mittelwerten eingetragen. Die Signifikanz wurde nach dem t-Test berechnet (29).

Vor der Durchführung der eben beschriebenen Untersuchungen wurde eine Patientengruppe E (Tab. 11) ähnlich wie die Gruppen C und D mit Prednisolon behandelt und drei Glucosebelastungen bei ihnen durchgeführt; eine I. GB vor Beginn der Behandlung, eine II. GB am vierten Tag der Behandlung, 2 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme und eine III. GB am siebenten Tag, 12 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme. Als Unterschied zu den Gruppen C und D wurde diesen Patienten nicht 30 mg Prednisolon/die gegeben, sondern nur 20 mg/die.

Tab. 11: Intravenöse Glucosebelastungen während einer Corticosteroid-
Therapie, Patientengruppe E

Die Patienten wurden mit 20 mg Prednisolon/die behandelt, welche gleichmäßig über den Tag verteilt gegeben wurden. Die Glucosebelastung I wurde vor der Prednisolontherapie II am 4. Tag der Prednisolonbehandlung nach 2 Stunden und III am 7. Tag der Prednisolonbehandlung nach 12 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme durchgeführt.

Pat.	Alter (J.)	% des Durch- schnitts- gewichtes	Diagnose	Glucosebelastung I		Glucosebelastung II		Glucosebelastung III	
				NBZ (mg%)	k _G	NBZ (mg%)	k _G	NBZ (mg%)	k _G
Qa.N.	33	92 %	hyperacide Gastritis	78	2,77	79	2,56	75	3,47
Ho.E.	29	128 %	cerebrales Anfallsleiden	60	1,69	75	2,89	94	1,61
Ma.A.	27	92 %	Zustand nach Operation eines Rückenmarktumors	93	1,61	79	0,84	84	1,51
Br.W.	17	73 %	Morbus Hodgkin	94	0,77	94	1,19	69	2,10
Ko.T.	53	75 %	Zustand nach Billroth II	84	1,19	76	0,88	69	1,00
Mi.F.	57	89 %	Ulcernarbe im Pylorus Duodeni Lungenemphysem	73	0,91	80	0,72	69	0,69
Ma.J.	52	84 %	Ischias	79	1,12	77	2,04	83	1,16
Fr.J.	39	97 %	Encephalo- myelitis disseminata	88	1,78	98	1,33	95	1,78

Abb. 19 zeigt, daß die acht untersuchten Patienten dieser Gruppe ein sehr unterschiedliches Verhalten ihres k_G -Wertes während der Prednisolonbehandlung zeigten. Nur schwach deutet sich auch hier eine Erhöhung des k_G -Wertes der III. GB, 12 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme, an.

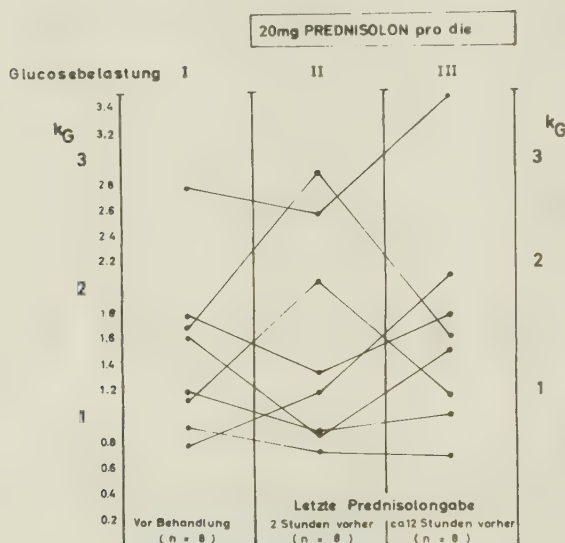


Abb. 19: Verhalten der k_G -Werte (Einzelwerte) der Glucosebelastungen I - III der Patientengruppe E

Die Patienten wurden über 6 Tage mit tgl. 20 mg Prednisolon behandelt, die Glucosebelastungen II und III erfolgten 2 bzw. ca. 12 Stunden nach der letzten Prednisoloneinnahme, am 4. bzw. 7. Tag der Prednisoloneinnahme.

Abb. 20 zeigt wieder die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung der k_G -Werte der einzelnen Belastungen. Es zeigt sich ein leichter Anstieg der k_G -Werte, sowohl zwischen der I. und der II. GB, als auch zwischen der II. und III. GB. Aber der k_G -Wert der III. GB ist weder gegenüber dem k_G -Wert der II., noch der I. GB signifikant erhöht.

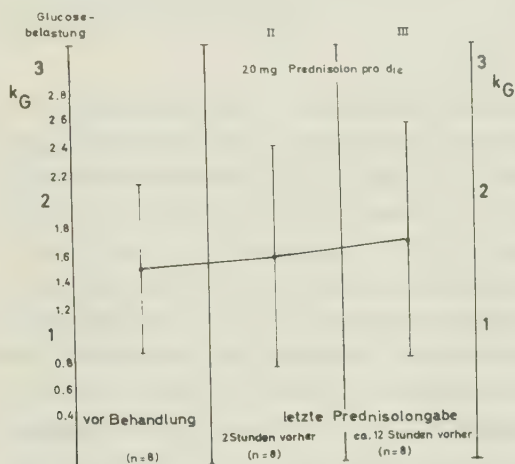


Abb. 20: Verhalten der k_G -Werte (Mittelwerte) der Glucosebelastungen I - III der Patientengruppe E

Von den in der Abb. 19 dargestellten Einzelwerten der k_G -Werte wurden die Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung für jede Glucosebelastung berechnet.

DISKUSSION

Die einfachste Untersuchung zur Feststellung eines Diabetes mellitus ist die Bestimmung des Nüchternblutzuckers. Da dieser Wert von sehr vielen Faktoren verändert wird und innerhalb des Krankheitsverlaufes erst in einem sehr späten Stadium regelmäßig erhöht ist, ist diese Untersuchungsmethode für eine möglichst frühe Diagnose ungeeignet. Als differenziertere Methode sind seit langem in den Kliniken die oralen Glucosebelastungen gebräuchlich in ihrer einfachen oder doppelten (STAUB-TRAUGOTT) Ausführung (8).

Wie schon erwähnt, ist das Verhalten des Blutzuckerspiegels nach einer oralen Glucosegabe neben der Insulinwirkung und deren Antagonisten auch von den individuellen Resorptionsverschiedenheiten beeinflusst. Außerdem ist die Stimulierung der Insulinsekretion im Pancreas bei einer oralen Glucosebelastung stärker als bei einer intravenösen Glucosebelastung. Dies wird durch eine höhere Blutzuckerkonzentration in der vena portae nach der oralen Belastung erklärt (30). Unsere eigenen Untersuchungen haben gezeigt, daß von 19 Patienten, die nach dem Ergebnis der intravenösen Glucosebelastung sicher als diabetisch zu bezeichnen waren, nur 7 - 10 Patienten, je nach der Beurteilungsart, auch bei der oralen Glucosebelastung ein sicher diabetisches Verhalten gezeigt haben. So kann die orale Glucosebelastung nicht gerade als empfindlichstes Diagnostikon bezeichnet werden.

MOORHOUSE et al. (31) haben berichtet, daß der Abfall der Glucosekonzentration im Blut nach einer intravenösen Glucosebelastung als Ausdruck der dem gesamten Organismus verfügbaren Insulinbeantwortung - Insulinsekretion und Insulinwirkung - auf den erhöhten Blutzucker anzusehen ist.

Die intravenöse Glucosebelastung wurde zuerst angeregt von JÖRGENSEN und PLUM (1923), HAMILTON und STEIN (9,32,33); die Berechnung eines Glucoseassimilationskoeffizienten aus dem Abfall des Blutzuckerspiegels mit der Zeit wurde erstmals vorgeschlagen von AMATUZIO, HLAD und

CONRAD (10, 23, 11). Die Hauptschwierigkeit besteht darin, zu dem Konzentrationsabfall der Glucose eine Gerade zu konstruieren, die ja möglichst nur Ausdruck der Glucoseelimination aus dem Blut sein soll, welche durch die Insulinwirkung zustande kommt. FRANCKSON empfiehlt, die Konstruktion erst von dem nach 15 Minuten gemessenen Wert an durchzuführen, da innerhalb dieser Zeit Mischungsvorgänge im extracellulären Raum eine empfindliche Fehlerquelle darstellen könne (20). Zwischen der 15. und 60. Minute gelte dann die Formel

$$C = A \cdot e^{-kt} \quad (\text{vgl. Methoden}),$$

nach der die Berechnung des k_G -Wertes erfolgt. Wir haben mit der Konstruktion der Geraden erst mit dem 14 Minuten nach der Glucoseinjektion gemessenen Blutzuckerwert begonnen, den 4 Minuten-Wert also weggelassen, und haben Werte, die unter 100 mg% lagen, nicht mehr zur Konstruktion einbezogen, da in diesem dem Nüchternblutzucker angenäherten Konzentrationsbereich sicher bereits mit Gegenregulationen gegen die Insulinwirkung gerechnet werden muß. Eine Übersicht über die wichtigsten Beeinflussungen des Blutzuckerspiegels nach einer intravenösen Glucosebelastung neben der Insulinwirkung gaben WEST et al. (34); der Abfall der Blutzuckerwerte in der oben angegebenen Zeit wurde jedoch auch von ihnen als Maß für die Insulinwirkung angesehen. Die intravenöse Glucosebelastung ist also nach diesen Angaben eine geeignetere Funktionsprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels als die orale Glucosebelastung.

Es ergibt sich bei größeren Untersuchungsreihen stets ein kontinuierliches Spektrum von k_G -Werten, vom diabetischen durchgehend bis zum normalen Bereich. Wir haben einen Normalbereich für k_G -Werte aus einem eigenen statistisch normalverteilten Kollektiv von 24 Patienten errechnet, die klinisch in keiner Weise auf eine diabetische Stoffwechsellage verdächtig waren. Der Normalbereich lag bei uns zwischen $k_G = 1,04$ und $2,16$ ($\bar{x} \pm 2s$). Diese Werte liegen etwas niedriger als die zuerst in der Literatur angegebenen. Methodische Unterschiede, z. B. die bei uns streng eingehaltene Bettruhe vor dem Test und die enzymatische Methode der Blutzuckerbestimmung, dürften dafür verantwortlich sein.

Es ist auch in der Literatur beschrieben (35), daß die Grenze der k_G -Werte zwischen dem diabetischen und dem normalen Bereich nicht scharf gezogen werden kann. Vielmehr liegt zwischen den beiden klaren Bereichen ein unklarer Übergang, dessen Zuordnung zur diabetischen oder nichtdiabetischen Seite nach dem k_G -Wert nicht möglich ist. Wir haben 10 Patienten, deren k_G -Werte zwischen 1,0 und 1,2 lagen, zu einem solchen "Zwischenbereich" zusammengefaßt. Der II. k_G -Wert, den wir durch eine doppelte intravenöse Glucosebelastung im Abstand von 90 Minuten voneinander erhielten (siehe Methoden), bot keine weiteren Differenzierungsmöglichkeiten für unseren Zwischenbereich. Der II. k_G -Wert war analog zu den II. k_G -Werten der nichtdiabetischen und der diabetischen Gruppe stets höher als der I. k_G -Wert. Dagegen zeigte das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren im Serum nach einer intravenösen Glucosebelastung bei unserer Gruppe des Zwischenbereiches ein deutlich unterschiedliches Verhalten. Zwei Patienten wiesen das Verhaltensmuster der nichtdiabetischen Patienten auf (Wiederanstieg der nicht veresterten Fettsäuren spätestens 64 Minuten nach der Glucoseinjektion), acht Patienten wiesen das Verhaltensmuster der Diabetiker auf (kontinuierlicher Abfall der nicht veresterten Fettsäuren bis zur 84. Minute). Die Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren nach der Glucosebelastung ergab also einen wichtigen Hinweis für eine Einteilung der Patienten des Zwischenbereiches zur nichtdiabetischen oder diabetischen Gruppe.

Wie bereits erwähnt, ist das Verhalten der II. k_G -Werte der doppelten intravenösen Glucosebelastung, mit Ausnahme der Patienten mit erhöhtem I. k_G -Wert, bei allen Patientengruppen annähernd gleich, die II. k_G -Werte waren stets größer als die I. k_G -Werte. Man darf wohl auch bei der doppelten intravenösen Glucosebelastung denselben Vorgang annehmen wie bei der doppelten oralen Glucosebelastung: Durch die I. Glucosebelastung wurden die B-Zellen des Pankreas stimuliert, die eine schnellere Reaktion auf die II. Glucosebelastung erkennen ließen. Bei der intravenösen Glucosebelastung ist die Höhe des Blutzuckerspiegels nach der II. Glucosebelastung nicht gegenüber der I. Glucosebelastung erniedrigt, ja eher, wie z.B. in der Gruppe

der manifesten Diabetiker, erhöht. Es erfolgt lediglich der Abfall der Blutzuckerkonzentration steiler, d.h. der k_G -Wert wird größer. Da dieses Verhalten des II. k_G -Wertes bei stoffwechselgesunden und latent diabetischen Patienten, ja sogar bei manifest diabetischen Patienten keinen Unterschied aufweist, ist ein II. k_G -Wert als diagnostisches Hilfsmittel beim Diabetes mellitus unbrauchbar.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen, die STREETEN et al. (36) bei der Durchführung von dreimaligen in 40-minütigen Abständen durchgeführten intravenösen Glucosebelastungen beschrieben. Die Autoren fanden, daß bei nichtdiabetischen Patienten die Glucose-disposal-rate bei der II. und III. Glucosebelastung höher liegt, analog der k_G -Wert also größer ist, wogegen bei Diabetikern, je nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung, dieser Anstieg der Glucose-disposal-rate geringer ist und bei manifesten, insulinabhängigen Diabetikern sogar nicht sicher nachweisbar ist. Das würde bedeuten, daß der Gesunde seine Insulinantwort auf die mehrmalige Glucosebelastung steigern könne, beim Diabetiker diese Steigerung jedoch fehle.

Einen überraschenden Befund zeigten die Patienten mit erhöhtem I. k_G -Wert; Ihre II. k_G -Werte bei einer doppelten intravenösen Glucosebelastung waren stets viel kleiner als die I. k_G -Werte. Erhöhte k_G -Werte wurden bisher nur gefunden bei insulinbehandelten Diabetikern, die sich vor einer Glucosebelastung eine zu hohe Insulin-Dosis appliziert hatten (31) und, wie unsere eigenen Untersuchungen zeigen, bei Patienten, die über längere Zeit mit Corticosteroiden behandelt worden waren, kurz nach dem plötzlichen Absetzen der Corticoidtherapie. Dazu beobachteten wir auch bei Patienten, die am Tage vor der intravenösen Glucosebelastung eine stärkere körperliche Belastung erfahren hatten und unter deren Nachwirkungen noch am Morgen der Glucosebelastung litten, eine beschleunigte Glucoseelimination aus dem Blut nach der Glucoseinjektion, d.h. einen erhöhten k_G -Wert. So bestimmten wir bei dem Patienten Zä.M. (Tab. 1) am Tage nach

einer retroperitonealen Luftfüllung einen k_G von 2,39, eine spätere Kontrolluntersuchung unter normalen Verhältnissen ergab dann einen k_G von 0,95. Bei unseren Untersuchungen haben wir jedoch fünf Patienten mit erhöhten k_G -Werten gefunden, bei denen keine dieser drei Erklärungen zutraf, so daß wir die erhöhten k_G -Werte nicht deuten können. Bei allen Patienten, die einen erhöhten I. k_G -Wert zeigten, war jedoch, wie erwähnt, der II. k_G -Wert stets kleiner als der I. k_G -Wert. Man könnte annehmen, daß die überschießende Reaktion auf die plötzliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels sich in der Beantwortung der I. Glucosebelastung erschöpfe und die Beantwortung der II. Glucosebelastung der zutreffendere Ausdruck der Kohlehydratstoffwechsellage sei. Somit wäre es vielleicht angebracht, Patienten mit ungeklärtem erhöhten k_G -Wert einer doppelten intravenösen Glucosebelastung zu unterziehen und ihre Beurteilung nach der Höhe des II. k_G -Wertes vorzunehmen, bzw. ehe man eine pathologisch erhöhte Glucosetoleranz diagnostiziert, alle erhöhten k_G -Werte durch Kontrolluntersuchungen zu verifizieren.

Es ist bekannt, daß der Fettstoffwechsel ganz eng mit dem Glucosestoffwechsel zusammenhängt. Bei Störungen in der Glucoseverwertung fand man auch eine Beeinträchtigung in der Umsetzung der Fette. An einem Diabetes mellitus leidende Patienten zeigten, vor allem beim Insulinmangeldiabetes, stets erhöhte Nüchternwerte an nicht veresterten Fettsäuren im Serum (37, 38, 39, 40, 41, 25, 26). Die nicht veresterten Fettsäuren sind aber auch bei Hyperthyreosen, Adipositas und Leberzirrhosen erhöht (42, 43, 44, 45). Als Hauptursache für die Erhöhung der nicht veresterten Fettsäuren beim Diabetes wird ein Mangel an Insulin verantwortlich gemacht. Es konnte gezeigt werden, daß Insulin eine Hemmung der Lipolyse hervorruft (41, 26, 46, 47). Eine verringerte Lipolyse erniedrigt die Konzentration an nicht veresterten Fettsäuren in der Zelle, die Abgabe an nicht veresterten Fettsäuren aus der Zelle sinkt und der nicht veresterte Fettsäurespiegel im Blut wird niedriger.

Ein gleicher Effekt tritt auch nach einer intravenösen Glucoseinjektion auf. Das Pankreas beantwortet die Blutzuckererhöhung mit einer gesteigerten Insulinausschüttung. Das vermehrte Insulin übt nun unabhängig von seiner

Wirkung auf den Glucosestoffwechsel seinen hemmenden Einfluß auf die Lipolyse aus; der nicht veresterte Fettsäurespiegel sinkt. Mit der gesteigerten Gegenregulation gegen die Insulinwirkung (durch Adrenalin, Glucagon etc.) kommt auch die Lipolyse wieder vermehrt in Gang, die nicht veresterte Fettsäurekonzentration im Serum wird wieder erhöht (26, 48, 49, 50, 51, 52, 14). Zu diesem Mechanismus kommt noch eine Förderung der Veresterung der nicht veresterten Fettsäuren durch die Glucoseumsetzung (53, 54). Es wurde auch beschrieben, daß nicht nur der Insulinmechanismus das Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren erklären kann, sondern daß auch durch andere Stoffwechselvorgänge während der Glucoseumsetzung die Lipogenese gesteigert, die Lipolyse vermindert und die nicht veresterte Fettsäureverwertung gefördert werden kann (51, 55, 56, 57, 58, 59).

Insulin hemmt also einerseits die Lipolyse, andererseits hemmt ein hoher Fettsäurespiegel die Wirkung von Insulin, auch die Wirkung auf den Glucose-Stoffwechsel (26, 60). Das Insulindefizit des Diabetikers erhöht also die nicht veresterte Fettsäurekonzentration im Serum und diese Erhöhung führt wiederum zu einer Verschlechterung der Insulinwirkung.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Nüchternwerte der nicht veresterten Fettsäuren im Mittel in der Gruppe der nach dem k_G -Wert einer intravenösen Glucosebelastung sicheren Diabetiker deutlich höher lagen als die analogen Werte der Stoffwechselgesunden. Der Mittelwert der Diabetiker liegt etwa doppelt so hoch (769 μ Val) wie der der Gesunden (478 μ Val). Auf die Glucosebelastung erfolgte bei allen untersuchten Patienten ein Abfall der nicht veresterten Fettsäuren. Die Glucoseverwertung erfolgte bei nichtdiabetischen Patienten rascher, d.h. die oben beschriebenen Faktoren, die zu einem Absinken der nicht veresterten Fettsäuren im Serum führten, verschwanden bei ihnen schneller als bei den Diabetikern. Es zeigt sich also ein Wiederanstieg der nicht veresterten Fettsäuren noch während des Abfalles der Glucosekonzentration innerhalb der von uns gemessenen 84 Minuten. Dieser Wiederanstieg der nicht veresterten Fettsäuren ist durch das Überwiegen der gegenregulatorischen Faktoren, so insbesondere Glucagon- und Adrenalinwirkung zurückzuführen. Bei den Diabetikern dagegen ist die Glucoseverwertung verzögert, die Faktoren, die zu einem nicht veresterten Fettsäureabfall

fürten, wirkten länger als bei den Gesunden; innerhalb der von uns gemessenen Zeit haben sie einen Anstieg der nicht veresterten Fettsäuren verhindert. Das Fehlen eines Wiederanstieges der nicht veresterten Fettsäuren bis zur 84. Minute nach der Glucoseinjektion haben wir als ein Zeichen für eine diabetische Stoffwechsel-lage gewertet. SHAFRIR et al. (61) haben das Verhalten der nicht veresterten Fett-säuren im Serum nach einer Glucosebelastung untersucht, allerdings im Gegensatz zu unseren Untersuchungen nach einer oralen Glucosebelastung. Er fordert bei nicht-diabetischen Patienten einen Abfall der nicht veresterten Fettsäuren unter $200 \mu\text{Val}$ innerhalb einer Stunde nach der Glucosebelastung. 40% seiner Patienten mit leich-ten Diabetes zeigten ein normales Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren trotz einer abnormen Glucosetoleranz. Von unseren diabetischen Patienten, deren k_G -Wert unter 1,0 lag, zeigte nur ein Patient einen normalen Verlauf der nicht ver-esterten Fettsäuren. Für die Diabetiker, die alle eine abnorme Glucosebelastungs-kurve nach der oralen Glucosegabe zeigten, traf SHAFRIR eine Einteilung in drei Diabetikergruppen nach dem Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren: Gruppe A = nicht veresterte Fettsäuren nie unter $200 \mu\text{Val}$; Gruppe B = nicht veresterte Fettsäuren erst nach 2 Stunden unter $200 \mu\text{Val}$; Gruppe C = rascher nicht verester-ter Fettsäureabfall unter $200 \mu\text{Val}$ und verzögerter Wiederanstieg. Eine ähnliche Einteilung konnten wir nach unseren Untersuchungen der nicht veresterten Fettsäu-ren nach einer intravenösen Glucosebelastung nicht treffen. Das Kriterium eines nicht veresterten Fettsäureabfalles unter einen bestimmten Wert zu einer bestimmten Zeit ergab sich bei uns nicht. Wir können auch nicht dem Vorschlag der Berechnung eines k_F -Wertes, eines nicht veresterten Fettsäuren-Assimilationskoeffizienten, zu-stimmen; die Steilheit des nicht veresterten Fettsäuren-Abfalles ist stark abhängig von der Höhe der Nüchternwerte der nicht veresterten Fettsäuren, die zwischen nichtdia-betischen und diabetischen Patienten sehr überlappen; es zeigt sich allgemein in den beiden von uns untersuchten Patientengruppen kein einheitliches Verhalten in der Schnelligkeit des nicht veresterten Fettsäureabfalles. Wir halten daher das Feh-len eines Wiederanstieges nach dem Abfall der nicht veresterten Fettsäuren inner-halb 84 Minuten nach der intravenösen Glucosegabe für das einzig sichere Kri-terium zur Beurteilung einer diabetischen Stoffwechselstörung, soweit die nicht veresterten Fettsäuren betroffen sind.

Beim Vergleich verschiedener Belastungsmethoden zur Diagnose des latenten Diabetes kam SACHSE (62) zu folgendem Ergebnis: Bei einfacher Blutzuckerkontrolle postprandial waren 35 % der negativen Ergebnisse falsch, beim intravenösen Tolbutamid-test 17 %, bei der einfachen oralen Glucosebelastung 9 %, und bei der gleichzeitigen Corticoid- und Glucosebelastung 4 %. Er hält die intravenöse Glucosebelastung der "früher üblichen" oralen Glucosebelastung für überlegen, dieser Meinung sind auch andere Autoren (30,36). Im Gegensatz zu dieser Annahme hält TATON (63) die orale Glucosebelastung für geeigneter. Gute Ergebnisse werden auch von der gleichzeitigen Belastung mit Corticosteroiden und Glucose berichtet (64,65,66,67). Nach unseren Erfahrungen halten wir den einfachen intravenösen Glucosetoleranztest mit der Bestimmung des Glucoseassimilationskoeffizienten für die einfachste und sicherste Untersuchungsmethode zur Bestimmung eines latenten Diabetes. Der doppelte intravenöse Glucosetoleranztest bringt keine Verbesserungen. Eine mit der einfachen intravenösen Glucosebelastung koordinierte Bestimmung des Verhaltens der nicht veresterten Fettsäuren nach der intravenösen Glucosebelastung erhöht die Sicherheit des Diagnostikons erheblich, bringt eine Klärung auch in dem unklaren "Zwischenbereich" zwischen sicher diabetischen und sicher normalen k_G -Werten und beweist, daß "diabetische" k_G -Werte tatsächlich einem latenten Diabetes mellitus entsprechen.

Aus methodischen Gründen ist die Bestimmung des Insulins heute noch schwierig; als weitere sehr genaue Untersuchungsmethode ist sie aber hier noch anzuführen (68), obwohl sie für die klinische Routine diagnostisch noch nicht in Frage kommt.

Exogene Gabe von Hormonen, die der Organismus selbst bildet, greift stets in ein fein aufeinander abgestimmtes Gefüge von gegenseitigen Regulationen ein, das leicht durch unphysiologische therapeutische Hormonmengen gestört werden kann. In der heutigen Therapie ist die Gabe von Nebennieren-Hormonen nicht mehr wegzudenken. Dabei ergibt sich nach einer länger andauernden Corticosteroidtherapie stets das Problem, das exogene Hormon störungsfrei wieder abzusetzen. Die Ausschüttung von ACTH zur Stimulierung

der Nebennierenrinde ist in Ruhe von der Corticoidkonzentration im Blut abhängig. Es ist bekannt, daß durch exogene Hormonzufuhr die Stimulierung der Nebennierenrinde durch die Hypophyse unterdrückt wird und eine Suppression der Nebennierenrinde entsteht, die bei längerer Dauer einen starken atrophischen Umbau der Rinde bedingen kann (69). Dieser Suppressionszustand ist reversibel und in den meisten Fällen nur von kurzer Dauer. Unter unserer üblichen Corticoidtherapie ruft er keine klinischen Erscheinungen hervor. Es ist schwierig, eine solche klinisch latente kurzdauernde Nebennierenrindeninsuffizienz nach dem Absetzen einer Corticosteroidtherapie mit den bisher gebräuchlichen Methoden, wie der Bestimmung der Steroidausscheidung im Urin, der Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH oder dem Metopirontest nachzuweisen (70,71,72). Aus zeitlichen Gründen können die genannten Verfahren nur kurz nachweisbare Suppressionszustände der Nebennierenrinde nicht erfassen (73). In der Klinik werden diese aber nach dem Absetzen einer längeren Corticosteroidtherapie immer wieder vermutet.

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Corticosteroide auf den Glucosestoffwechsel in einem diabetogenen Sinne einwirken (74). Die beiden wichtigsten dieser diabetogenen Einflüsse sind die Steigerung der Gluconeogenese und die Einschränkung der Glucoseverwertung (71,75,76,77).

Andererseits beobachtete LEB OEUF, daß das Fettgewebe von adrenaletomierten Ratten auf Adrenalin hin eine stärkere Steigerung der Glucoseoxydation zeigt als das normaler Kontrolltiere (77), auch FAIN zeigte, daß Fettgewebe von adrenaletomierten Ratten vermehrt Glucose verbraucht (81). BEAVEN beschrieb, daß sich ein Diabetes mellitus durch Hinzukommen eines Morbus ADDISON verbesserte (82). PERKOFF beobachtete eine Einwirkung der Corticosteroide auf den intravenösen Glucosetoleranztest: Von der dritten Stunde nach einer Cortisolgabe an war der Abfall der Glucose nach der intravenösen Glucosebelastung verlangsamt, d.h. zum Diabetischen hin verschoben (83). Diesen Effekt konnten wir in unseren Untersuchungen nicht bestätigen. Der intravenöse Glucosetoleranztest ergab vor und während der

Corticosteroidtherapie, wenn die Glucosebelastung ca. 2 - 3 Stunden nach der Corticosteroideinnahme erfolgte, keinen signifikanten Unterschied.

In Analogie zu den oben beschriebenen Experimenten mit adrenaletomierten Tieren fanden wir, daß bei drei beidseitig adrenaletomierten Patienten die Glucosetoleranz nach Weglassen ihrer morgendlichen Substitutions-Corticoide stark erhöht war. War während einer kurzdauernden Corticosteroidtherapie bei Gesunden die Corticosteroiddosierung für 10 bis 14 Stunden unterbrochen worden, so ergab die dann durchgeführte intravenöse Glucosebelastung ebenfalls gegenüber den Kontrollwerten signifikant erhöhte Glucosetoleranzen. Für diese machen wir eine relative Insuffizienz der Corticosteroidproduktion der Nebennierenrinde verantwortlich, die aus der Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse unter der Corticosteroidbehandlung zu erklären wäre. Diese Nebennierenrindeninsuffizienz ist vorübergehend und hat meist keine weitere klinische Bedeutung. Es zeigt sich durch diese erhöhten Glucosetoleranzen aber auch, daß bei der üblichen über den ganzen Tag verteilten Dosierung der Corticosteroide durch die nächtliche Unterbrechung in der Tabletten-Einnahme am Morgen bereits ein gewisser Mangel an Corticosteroiden vorliegt, der seinerseits wieder als Stimulans auf die hypophysäre ACTH-Ausschüttung wirkt. Der Vorteil daraus ist, daß die Hypophyse bei dieser üblichen Dosierung nicht ständig supprimiert ist, andererseits ist es oft ein Nachteil, daß somit keine über die 24 Stunden des Tages gleichmäßig verteilte pharmakodynamische Wirkung gewährleistet ist. Die Empfehlung (84), zur Verhütung eines Suppressionszustandes der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse die Corticosteroide nur generell auf einmal morgens zu geben, berücksichtigt nicht die Schwankungen der pharmakodynamischen Wirkung.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Beim Vergleich der oralen mit der intravenösen Glucosebelastung ergab sich, daß mit der oralen Belastung nur etwa die Hälfte der nach der intravenösen Belastung sicher latent diabetischen Patienten erfaßt wurde. Die intravenöse Glucosebelastung stellt also zweifellos die empfindlichere Methode dar. Eine doppelte intravenöse Glucosebelastung, analog der oralen Doppelbelastung mit Glucose nach STAUB-TRAUGOTT erbrachte keine Verbesserung der Diagnostik des latenten Diabetes mellitus.

Bei der Bestimmung des Verhaltens der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach einer intravenösen Glucosebelastung wurde als Kriterium für ein normales Verhalten ein Wiederanstieg der nichtveresterten Fettsäuren spätestens 64 Minuten nach der Glucoseinjektion, für ein diabetisches Verhalten ein kontinuierlicher Abfall der nichtveresterten Fettsäuren bis zum Ende der Untersuchung in der 84. Minute gefunden. Das "diabetische" Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren nach intravenöser Glucosebelastung wurde bei allen Patienten mit k_G -Werten unter 1,0 gefunden. Dieser Befund stützt also die Annahme, daß k_G -Werte unter 1,0 das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechsellaage beweisen. Die Untersuchung des Verhaltens der nichtveresterten Fettsäuren im Serum nach intravenöser Glucosebelastung ermöglicht andererseits eine Differenzierung der nicht sicher einteilbaren k_G -Werte in dem Zwischenbereich zwischen "normal" und "diabetisch" ($k_G: 1,0 < k_G < 1,2$).

2) Bei der Durchführung von intravenösen Glucosebelastungen während einer Corticosteroidtherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Glucosebelastung vor der Therapie und der Glucosebelastung, die 2 Stunden nach einer letzten Corticoid-Einnahme erfolgte. Ein signifikanter Anstieg des k_G -Wertes wurde jedoch beobachtet, wenn die letzte Corticoid-Einnahme schon 10 Stunden oder, noch deutlicher, 14 Stunden zurücklag. Diese Erhöhung der Glucosetoleranz wird als ein Zeichen einer latenten relativen Nebennierenrindeninsuffizienz nach einer Corticosteroidtherapie gedeutet, die klinisch nicht in Erscheinung tritt und in der Regel nur kurz dauert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BURT, R.L.: Plasma Non-esterified-Fatty Acids in Pregnancy. Amer.J.Obstetrics and Gynecology, 80, 1960, 965
- 2) GERSHBERG, H., JAVIER, Z. and HULSE, M.: Glucose Toleranz in Women Receiving an Ovulatory Suppressant, Diabetes 13, 1964, 378
- 3) FABRYKANT, M. and GELFAND, M.L.: Symptom-free Diabetes in Angina Pectoris, Amer.J.Med.Sciences 247, 1964, 665
- 4) BÜCHELE, S.: Über die Beziehung zwischen Herzinfarkt und Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung des latenten Diabetes, Schweiz.Med. Wschr. 92, 1962, 742
- 5) ELLENBERG, M.: Diabetic Complication without manifest Diabetes, J.Amer.Med.Association 183, 1963, 926
- 6) BÖHLE, E. und SCHRADE, W.: Über latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern. Münchn.Med.Wschr. 102, 1960, 565
- 7) SILVERSTONE, F.A., BRANDFONBRENNER, M. and SHOCK, N.W.: Age Differences in the Intravenous Glucose Tolerance Tests and the Response to Insulin. J.Clin.Invest. 36, 1957, 504
- 8) STAUB, H.: Vierzig Jahre Insulin und intermediärer Stoffwechsel. Klin.Wschr. 43, 1965, 61
- 9) JÖRGENSEN, S., PLUM, T.: On the differential diagnosis between benign and malign glycosuria by means of intravenous injection of small quantities of grape-sugar. Acta Med.Scand. 58, 1923, 161
- 10) AMATUZIO, D.S., STUTZMAN, F.L., NESBITT, S.: Interpretation of the Rapid intravenous Glucose Tolerance Test in Normal Individuals and in mild diabetes mellitus. J.Clin.Invest. 32, 1953, 428
- 11) CONARD, V., FRANCKSON, I.R.M., BASTENIE, P.A., KESTENS, I. et KOVACS, L.: Etude Critique du Triangle d'Hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et Détermination d'un "Coefficient d'Assimilation Glucidique". Arch.Int.Pharmakodyn. 93, 1953, 277
- 12) STEINKE, I., CAMERINI, R., MARBLE, A., RENOLD, A.E.: Elevated levels of Serum Insulin-Like-Activity as Measured with Adipose tissue in Early Untreated Diabetes and Prediabetes. Metabolism 10, 1961, 707

- 13) BANSON, B.B., LACY, P.E.: Diabetic microangiopathy in human toes with emphasis on the ultrastructural change in dermal capillars. *Amer.J.Path.* 45, 1964, 41
- 14) DOLE, V.P., BIERMAN, E.L., ROBERTS, T.N.: Plasma Non-esterified Fatty Acids as an Index of Carbohydrate Utilization. *J.Clin.Invest.* 36, 1957, 884
- 15) ALBRINK, M.I., NEUWIRTH, R.S.: Effect of previous Starvation on the Response of Plasma Lipids and Free Fatty Acids to a Fat Meal. *J.Clin.Invest.* 39, 1960, 441
- 16) GOLDMAN, J.K., CAHILL, G.F.: Insulineffect on glucose-C¹⁴ incorporated into rat liver and adipose tissue in vivo. *Metabolism* 13, 1964
- 17) MCDONALD, G.W., FISHER, G.F., BURNHAM, C.E. Differences in Glucose Determinations obtained from Plasma or whole Blood. *Public Health Reports* 79, 1964, 515
- 18) FROESCH, E.R., RENOLD, A.E., McWILLIAMS, N.B.: Specific Enzymatic Determination of Glucose in Blood and Urine Using Glucose Oxidase. *Diabetes* 5, 1956, 1
- 19) MIDDLETON, J.E.: Experience with a Glucose-Oxidase Methode for Estimating Glucose in Blood and C.S.F. *Brit.Med.J.*, 1959, Vol. 1, 824
- 20) FRANCKSON, J.R.M., OOMS, H.A., BELLANS, R., BASTENIE, P.A.: Physiologic Significance of the intravenous Glucose Tolerance Test. *Metabolism* 11, 1962, 482
- 21) DOLE, V.P., MEINERTZ, H.: Microdetermination of Long-chain Fatty Acids in Plasma and Tissues. *J.Biol.Chem.* 235, 1960, 2598
- 22) MUNKNER, C.: Fasting Concentrations of Nonesterified Fatty Acids in Diabetic and Non-diabetic Plasma and Diurnal Variations in normal Subjects. *Scand.J.Clin.and Lab.Invest.* 11, 1959, 388
- 23) HLAD, C.J., ELRICK, H., WITTEN, T.A., SMITH, A., ARAI, Y., BOW, T.: Studies on the kinetics of Glucose Utilization. *J.Clin.Invest.* 35, 1956, 1139
- 24) BOGDONOFF, M.D., ESTES, E.H., TROUT, D.: Acute Effect of psychologic stimuli upon Plasma Non-esterified Fatty Acids Level. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 100, 1959, 503
- 25) JAHNKE, K., GRIES, F.A., WALLENFELS, H., SCHULTE, H.: Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nicht adipöser Personen unter Grundumsatzbedingungen. *Klin.Wschr.* 42, 1964, 1016

- 26) RANDLE, P. J., HALES, C. N., GARLAND, P. B., NEWSHOLME, E. A.:
The Glucose Fatty-Acid Cycle Its Role in Insulin-Sensitivity and the metabolic Disturbances of Diabetes mellitus. *The Lancet*, Vol. I, 1963, 785
- 27) WILLIAMS, R. H.:
Textbook of Endocrinology. Third Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1962, 617
- 28) STEINKE, J., TYLER, H. R.:
The Association of amyotrophic lateral Sclerosis (Motor Neuron Disease) and Carbohydrate Intolerance, a clinical Study. *Metabolism* 13, 1964, 1376
- 29) DIEM, K.:
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen J. R. Geigy, S. A. Basel, 1960, 146 ff.
- 30) ELRICK, H., STIMMLER, L., HLAD, C. J., ARAI, Y.: Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *J. Clin. Endocrin.* 24, 1964, 1076
- 31) MOORHOUSE, J. A., GRAHAM, G. R., ROSEN, N. J.: Relationship between intravenous Glucose Tolerance and the Fasting Blood Glucose Level in Healthy and in Diabetic Subjects. *J. Clin. Endocrin.* 24, 1964, 145
- 32) HAMILTON, B., STEIN, A. F.: The Measurement of Intravenous Blood Sugar Curves. *J. Lab. Clin. Med.* 27, 1942, 491
- 33) DUNCAN, L. J. P.:
The Intravenous Glucose Tolerance Test. *Quart. J. Exp. Physiol.* 41, 1956, 85
- 34) WEST, K. M., WOOD, D. A.:
The Intravenous Glucose Tolerance Test. *Amer. J. Med. Sciences* 238, 1959, 25
- 35) SCRIBA, P. C., SCHWARZ, K.: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellaage. - Die intravenöse Glucosebelastung als klinische Routinemethode. *Münchn. Med. Wschr.* 106, 1964, 1522
- 36) STREETEN, D. H. P., GERSTEIN, M. M., WOOLFOLK, D., DOISY, R. J.:
Measurement of Glucose Disposal Rates in Normal and Diabetic Human Subjects after Repeated Intravenous Injections of Glucose. *J. Clin. Endocrin.* 24, 1964, 761
- 37) BUTTERFIELD, W. J. H., SCHLESS, G.: Observations on the Peripheral Metabolism of Free Fatty Acids. *Diabetes* 8, 1959, 450
- 38) WERK, E. E., KNOWLES, H. C.: The Blood Ketone and Plasma Free Fatty Acid Concentration in Diabetic and Normal Subjects. *Diabetes*, 10, 1961, 22
- 39) SCHRADE, W., BÖHLE, E., BIEGLER, R.: Über Fortschritte der Fettstoffwechselforschung und ihre klinische Bedeutung. *Dt. Med. Wschr.* 86, 1961, 781

- 40) SCHRADER, W., BÖHLE, E., BIEGLER, R., MEDER, V., TEICKE, R.:
Gaschromatische Untersuchungen der Serumfettstüren
des Menschen. I.: Über die Fettsäurezusammensetzung
des Serumfettes beim Gesunden, Arterio-
sklerotiker und Diabetiker.
Klin.Wschr. 38, 1960, 126
- 41) TARRANT, M.E., ASHMORE, J.: Sequential Changes in Adipose Tissue Metabolism in Alloxan-Diabetic Rats.
Diabetes, 14, 1965,
- 42) CLAYTON, R., BIERMAN, E.L., SCHWARTZ, I.L.: Plasma Non-esterified Fatty Acids in Hyperthyroid States.
J.Clin.Invest. 38, 1959, 275
- 43) MARKS, B.H., KIEM, I., HILLS, A.G.: Endocrine Influences on Fat and Carbohydrat Metabolism in Man. I.: Effect of Hyperthyroidism on Fasting Serum Free Fatty Acids and on its Response to Glucose Ingestion.
Metabolism 9, 1960,
- 44) DOUGLAS-BROCKER, W., CALVERT, D.N.: Studies on the Catecholamine induced Release of Free Fatty Acids from the Rat Epididymal Fat Pad.
Feder.Proc. 22, 1963, Abst. 2080
- 45) KOPETZ, K., BOTTERMANN, P., EYMER, K.P., SCHWARZ, K.:
Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei Lebercirrhosen nach Glucose- und Tolbutamid-Belastung.
Verh.Dt.Ges.Inn.Med. 71, 1965, im Druck
- 46) TARRANT, M.E., MAHLER, R., ASHMORE, J.: Studies in Experimental Diabetes IV: Free Fatty Acid-Mobilization.
J.Biol.Chem. 239, 1964, 1714
- 47) FROESCH, E.R., BÜRGI, H., BALLY, P., LABHART, A.: Insulin induced Inhibition of Adipose Tissue Lipolysis.
Europ.Diabetologenkongreß, First Annual Meeting Montecatini, 1965, Abstr. Nr. 85
- 48) MAHLER, R., STAFFORD, W.S., TARRANT, M.E., ASHMORE, J.:
The Effect of Insulin on Lipolysis. Diabetes 13, 1964, 297
- 49) ESTES, E.H., BOGDONOFF, M.D., HARLAN, W.R., TROUT, D.L.:
The Effect of Insulin on Non-esterified Fatty Acids-Release from the Human Leg.
J.Clin.Invest. 38, 1959, 2131
- 50) EYMER, K.P., SCHWARZ, K., WEINGES, K.F.: Das Verhalten der veresterten und nichtveresterten Fettsäuren im Serum unter dem Einfluß von Glucagon und Insulin beim Menschen.
Klin.Wschr. 39, 1961, 631

- 51) ARMSTRONG, D.T., STEELE, R., ALTSZULER, N., DUNN, A., BISHOP, J.S.,
DE BODO, R.C.: Plasma Free Fatty Acids turn-
over during Insulin induced Hypoglycemia. -
Regulation of Plasma Free Fatty Acids turnover.
Amer.J.Physiology 201, 1961, 535
- 52) LICK, R.F., HART, W.: Gleichzeitige Glucose- und Fettbelastung und de-
ren Einfluß auf die Serumkonzentrationen der nicht-
veresterten Fettsäuren.
Med.Klin. 59, 1964, 1374
- 53) RABEN, M.S., HOLLENBERG, C.H.: Effect of Glucose and Insulin on the Ester-
fication of Free Fatty Acids by isolated Adipose
Tissue. *J.Clin.Invest.* 39, 1960, 435
- 54) WIELAND, O.: Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsel und ihre Störungen.
8.Colloquium der Ges.f.phys.Chemie, Mosbach,
1957, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958
- 55) BUCKLE, R.M., RUBINSTEIN, D., McGARRY, E.E., BECK, J.C.:
Factors influencing the Release of Free Fatty Acids
from Rat Adipose Tissue.
Endocrinolog. 69, 1961, 1009
- 56) DOLE, V.P.: A Relation between Non-esterfied Fatty Acids in
Plasma and the Metabolism of Glucose.
J.Clin.Invest. 35, 1956, 150
- 57) DREILING, D.A., BIERMAN, E.L.: Correlation between Plasma Amylase Activity
and Concentration of Non-esterfied Fatty Acids.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 95, 1957, 469
- 58) ZIMMER, G., GRIES, F.A., JAHNKE, K.: Das Verhalten von Metaboliten des Fett-
Stoffwechsels im Serum adipöser und nicht adipöser
Personen bei oraler Kohlenhydratzufuhr und kurz-
dauernder Nahrungskarenz.
Klin.Wschr. 42, 1964, 1020
- 59) SCHWARZ, K., WEINGES, K.F.: Das Verhalten des Glycerins und der nicht ver-
esterten Fettsäuren im Serum nach Insulin und Glu-
cagon
beim Menschen. 4. Internat.Diabetologenkongreß,
Genf, 1961
- 60) DELORME, M.: Hemmung der Insulinwirkung durch die freien Fett-
säuren beim Hund.
Klin.Wschr. 43, 1965, 729
- 61) SHAFRIR, E., GUTMAN, A.: Patterns of Decrease of Free Fatty Acids During
Glucose Tolerance Test. *Diabetes* 14, 1965, 71

- 62) SACHSE, B.: Vergleichende Untersuchungen verschiedener Belastungsmethoden des Kohlenhydratstoffwechsels. Dt. Med. Wschr. 89, 1964, 2281
- 63) TATON, J.: Genetic Determination to Diabetes and Tolerance to Glucose. The Lancet 1964/II, 7374
- 64) LONG, C., KILO, C., RECENT, L.: Experience with a Steroid-Tolbutamid Test for the Detection of Impaired Pancreatic Reserve. Diabetes 13, 1964, 127
- 65) GOTO, Y., TAKANAMI, A., KATO, J., ONEDA, A.: Detection of Prediabetes by Glucose Tolerance Test Sensitized by Prednisolone. The Lancet, 1960, 461
- 66) OBERDISSE, K., BLANK, H., HÜTER, K. A.: Die Erfassung praediabetischer Zustände. Klin. Wschr. 40, 1962, 446
- 67) FAJANS, S. S., CONN, J. W.: Approach to Prediction of Diabetes mellitus by Modification of Glucose Tolerance Test with Cortisone. Diabetes 3, 1954, 296
- 68) SELTZER, H. S., SMITH, W. L.: Plasma Insulin Activity after Glucose. An Index of Insulogenic Reserve in Normal and Diabetic Man. Diabetes 8, 1959, 417
- 69) DANOWSKI, T. S., BONESSI, J. V., SABEH, G., SUTTON, R. D., WEBSTER, M. W., SARVER, M. E.: Probabilities of Pituitary-Adrenal Responsiveness after Steroid Therapy. Ann. Int. Med. 61, 1964, 11
- 70) TAMM, J., VOIGT, K. D.: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit synthetischen wasserlöslichen Steroid-Konjugationen beim Menschen. Acta Endocrinol., Suppl. LIV, Copenhagen, 1960
- 71) BIERICH, J. R., SCHÖNBERG, D., ECKLER, E.: Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. Dt. Med. Wschr. 87, 1962, 8
- 72) LANDON, J., WYNN, V., JAMES, V. H. T., WOOD, J. B.: Adrenal Response to Infused Corticotropin in Subjects Receiving Glucocorticoids. J. Clin. Endocrinol. 25, 1965, 602
- 73) SCHWARZ, K., SCRIBA, P. C., HOFMANN, G. G.: Die intravenöse Glucosebelastung und die Erfassung einer latenten Nebennierenrindeninsuffizienz während und nach Corticosteroidtherapie. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 71, 1965, im Druck
- 74) BOCK, H. E.: Schäden durch Nebennierenrindensteroiden. Internist 3, 1962, 459

- 75) HENNING, H.B., SEIFFERT, I., SEUBERT, U.: Cortisol induzierter Anstieg der Pyruvat carboxylaseaktivität in der Rattenleber. *Biochim.Biophys. Acta* 77, 1963, 345
- 76) BLECHER, M.: Effects of Cortisol on the metabolism of Glucose by Lymphoid Tissue. *J.Biol.Chem.* 239, 1964, 1299
- 77) LEBOEUF, B., RENOLD, A.E., CAHILL, G.F.: Studies on Rat Adipose Tissue in Vitro. *J.Biol.Chem.* 237, 1962, 988
- 78) EISENSTEIN, A.E., BERG, E., GOLDENBERG, D., JENSEN, B.: In Vitro Effect of Adrenal Steroids on Carbohydrate Synthesis in Liver. *Endocrinolog.* 74, 1964, 123.
- 79) GOLDSTEIN, L., STELLA, E.J., KNOX, W.E.: The Effect of Hydrocortisone on Tyrosin- α -ketoglutarate, Transaminase and Tryptophan Pyrrolase Activities in the isolated, perfused Rat Liver. *J.Biol.Chem.* 237, 1962, 1723
- 80) LEVINE, R.: Analysis of the actions of the hormonal antagonists of Insulin. *Diabetes* 13, 1964, 362
- 81) FAIN, J.N.: Effects of Dexamethasone and STH on Fatty Acid Mobilization and Glucose Utilization in Adrenalectomized Rats. *Endocrinolog.* 71, 1962, 633
- 82) BEAVEN, D.W., NELSON, D.H., RENOLD, A.E., THORN, G.W.: Diabetes mellitus and Addison's Disease. *New England J.Med.* 26, 1959, 443
- 83) PERKOFF, G.T., HAHN, R., KENT, H., NUGERT, C.A., TYLER, F.H.: A Delayed Effect of Adrenocortical Steroids on Blood Glucose Levels and Disappearance Rates. *J.Clin.Res.* 8, 1960, 143
- 84) PFEIFFER, E.F.: Steroidtherapie in der inneren Medizin. *Therapiewoche* 16, 1964, 720
- 85) DIEM, K.: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen. *J.R. Geigy, S.A. Basel*, 1960

LEBENS LAUF

Ich wurde am 19.3.1941 in Ingolstadt/Donau geboren. Meine Eltern sind der Zahnarzt Dr.med.dent. Philipp Hofmann und seine Gemahlin Lotte Hofmann, geb. Popall. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule, von 1951 bis 1960 das humanistische Gymnasium in Ingolstadt, an dem ich im Juni 1960 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1960/61 begann ich das Medizinstudium an der Universität Heidelberg. Dort bestand ich im Juli 1961 das Vorphysikum und im Februar 1963 das Physikum. Seit dem Wintersemester 1963/64 setzte ich mein Studium an der Universität München fort.

